

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Afatinib (Giotrif[®])

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 05.05.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis des pharmazeutischen Unternehmers	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	29
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	36

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	8
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	29
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	29
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	30
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31

Tabellenverzeichnis des pharmazeutischen Unternehmers

	Seite
Tabelle 1-A: Ergebnisse zu Symptomatik, Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen von Afatinib vs. CIS+PEM oder CIS+GEM.....	16
Tabelle 1-B: Endpunkte mit Zusatznutzen von Afatinib vs. CIS+PEM oder CIS+GEM.....	20
Tabelle 1-C: Zusammenfassung des Zusatznutzens von Afatinib-Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit ECOG-PS 0-1	23

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein (Brustkrebs-Resistenz-Protein)
BI	Boehringer Ingelheim
C	Cancer (Krebs)
CIS	Cisplatin
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
Del 19	Deletion im Exon 19
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ErbB	V-Erb-B2 Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog
ESMO	European Society for Medical Oncology
GEM	Gemcitabin
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IDV	Inzidenzdichteverhältnis
KI	Konfidenzintervall
LC	Lung Cancer (Lungenkrebs)
L858R	Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21
MET	Mesenchymal-Epithelial Transition Factor
n. b.	Nicht berechenbar
NMA	Netzwerk-Meta-Analyse
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
NW	Nebenwirkung
ORR	Objective Response Rate (objektive Ansprechrage)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PEM	Pemetrexed
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
P-gp	P-Glykoprotein
PS	Performance Status (Allgemeinzustand)
QLQ	Quality of Life Questionnaire
R	Responderanalyse
RCT	Randomized controlled trial (randomisierte, kontrollierte Studie)
RR	Relatives Risiko
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SV	Symptomverbesserung
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
V	Verbesserung
ZV	Zeit bis zur Verschlechterung
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Anschrift:	Binger Straße 173 55216 Ingelheim am Rhein Deutschland

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Matthias Pfannkuche
Position:	Leiter Marktzugang und Gesundheitsökonomie
Adresse:	Binger Straße 173 55216 Ingelheim am Rhein Deutschland
Telefon:	06132 / 77-8453
Fax:	06132 / 77-6600
E-Mail:	matthias.pfannkuche@boehringer-ingelheim.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Boehringer Ingelheim International GmbH
Anschrift:	Binger Straße 173 55216 Ingelheim am Rhein Deutschland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Afatinib
Handelsname:	Giotrif[®]
ATC-Code:	L01XE13

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Afatinib (Giotrif[®]) gehört zur Wirkstoffklasse der TKI¹ und blockiert irreversibel alle aktiven Mitglieder der ErbB²-Rezeptorfamilie (EGFR³, ErbB2 und ErbB4).

In normalen Zellen bewirkt eine Liganden-induzierte Homo- oder Heterodimerisierung der ErbB-Rezeptormoleküle eine Aktivierung der intrazellulären Signalkaskaden, die die Zellproliferation und das Zellüberleben steuern.

ErbB-Rezeptoranomalien spielen in der Onkogenese des NSCLC⁴ eine wichtige Rolle. Genveränderungen, wie z. B. EGFR-Mutationen, können zu Rezeptoranomalien führen, welche in Folge zu permanenten Wachstumssignalen und damit zum Tumorwachstum anregen.

Durch die kovalente Bindung von Afatinib an die Tyrosinkinasedomänen werden EGFR, ErbB2 und ErbB4 direkt und ErbB3 indirekt blockiert. Dadurch wird die Weiterleitung der Wachstumssignale irreversibel unterbunden, sodass das Tumorwachstum gestoppt und die Apoptose induziert werden.

¹ TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor

² ErbB: V-Erb-B2 Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog

³ EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)

⁴ NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Pharmakokinetische Daten zeigen, dass Afatinib im Gegensatz zu reversiblen EGFR-TKI (Erlotinib und Gefitinib) keine Interaktionen mit Säure-reduzierenden Medikamenten hat und durch den hepatischen Metabolismus kaum beeinflusst wird. Aufgrund der Unabhängigkeit von Cytochrom-P450-Enzymen ist eine Dosisanpassung von Afatinib entsprechend des Raucherstatus der Patienten nicht notwendig.

Der besondere Wirkmechanismus unterscheidet den ErbB-Familienblocker Afatinib von allen anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen. Hierzu gehören verschiedene Zytostatika, die das Zellwachstum lediglich unspezifisch hemmen, sowie die EGFR-TKI Erlotinib und Gefitinib und der ALK⁵/MET⁶-TKI Crizotinib. Während Erlotinib und Gefitinib nur mit einem Mitglied der ErbB-Rezeptorfamilie, dem EGFR, eine zudem lediglich reversible Bindung eingehen, unterscheidet sich Crizotinib durch sein anderes Kinaseprofil von Afatinib.

⁵ ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase

⁶ MET: Mesenchymal-Epithelial Transition Factor

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
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 (siehe Abschnitt 5.1*).	25.09.2013	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. * siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation Afatinib (Giotrif [®])		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit ECOG⁷-PS⁸ 0-1: Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Pemetrexed^b, Gemcitabin^c) unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes • Patienten mit ECOG-PS 2: Erlotinib oder Gefitinib^d
	Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien)	<ul style="list-style-type: none"> • Erlotinib oder Gefitinib^e
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Die Daten stammen aus der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie LUX-Lung 3 (Evidenzstufe 1b). c: Die Daten stammen aus der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie LUX-Lung 6 (Evidenzstufe 1b). d: Für diesen Vergleich liegt keine vergleichende Studie vor. e: Für diesen Vergleich werden Daten aus der einarmigen Phase-II-Studie LUX-Lung 2 (Evidenzstufe 4) herangezogen.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

⁷ ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

⁸ PS: Performance Status (Allgemeinzustand)

Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Die Wahl der ZVT⁹ bei noch nicht vorbehandelten Patienten erfolgte anhand des ECOG-PS.

Patienten ohne Vorbehandlung mit ECOG-PS 0-1

Unter den Chemotherapien stellt CIS¹⁰+PEM¹¹ in Europa den evidenzbasierten, allgemein anerkannten Therapiestandard für die Behandlung des fortgeschrittenen und/oder metastasierten NSCLC bei Patienten mit ECOG-PS 0-1 und Tumoren mit nicht-plattenepithelialer Histologie dar. Aus diesem Grund wurde der Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Afatinib gegenüber CIS+PEM erbracht. Mit der LUX-Lung 3 Studie liegt eine Studie vor, in der Afatinib mit dieser ZVT verglichen wurde. Unterstützend wurden zudem die Daten der LUX-Lung 6 Studie dargestellt, in der aufgrund einer fehlenden Zulassung von PEM in China ein Vergleich gegen CIS+GEM¹² erfolgte.

Patienten ohne Vorbehandlung mit ECOG-PS 2

Für die Erstlinien-Patienten mit ECOG-PS 2 wurden, den aktuellen Leitlinien der DGHO¹³ und ESMO¹⁴ entsprechend, die Optionen Erlotinib oder Gefitinib als ZVT gewählt.

Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien)

Für Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung wurden Erlotinib oder Gefitinib als ZVT verwendet. Entsprechend den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie kann bei Patienten in gutem Allgemeinzustand mit einer Erkrankungsprogression nach primärer Chemotherapie eine Behandlung mit Erlotinib bzw. bei aktivierenden EGFR-Mutationen auch mit Gefitinib erfolgen. Gleiches gilt auch für die Folgelinien.

⁹ Zweckmäßige Vergleichstherapie

¹⁰ CIS: Cisplatin

¹¹ PEM: Pemetrexed

¹² GEM: Gemcitabin

¹³ DGHO: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie

¹⁴ ESMO: European Society for Medical Oncology

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Der medizinische Nutzen und die Sicherheit von Afatinib wurden durch die EMA¹⁵ bestätigt. Nachfolgend wird der medizinische Zusatznutzen zusammenfassend für die wichtigsten patientenrelevanten Endpunkte¹⁶ von Afatinib dargestellt. Es liegen mehrere Datenschnitte für die von BI¹⁷ eingeschlossen Studien vor¹⁸. Es zeigen sich konsistente Ergebnisse zwischen den Datenschnitten.

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

Die Behandlung mit Afatinib führte zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des primären Endpunktes PFS¹⁹ gegenüber CIS+PEM (HR²⁰: 0,58 [0,43; 0,78]²¹) um 4,2 Monate sowie gegenüber CIS+GEM (HR: 0,28 [0,20; 0,39]) um 5,4 Monate.

Zum Zeitpunkt der confirmatorischen OS²²-Analyse der LUX-Lung 3 Studie betrug das mediane OS in beiden Armen 28,2 Monate. In der Gesamtpopulation konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden (HR: 0,88 [0,66; 1,17]). In der LUX-Lung 6 Studie führten annähernd gleiche mediane Überlebenszeiten in der Afatinib- (23,1 Monate) und der CIS+GEM-Behandlungsgruppe (23,5 Monate) zu einer statistisch nicht signifikanten HR von 0,93 [0,72; 1,22].

¹⁵ EMA: European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)

¹⁶ Aufgrund der Vielzahl der erfassten und präsentierten, patientenrelevanten Endpunkte werden in diesem Abschnitt nur die wichtigsten Ergebnisse zu OS, PFS, Symptomatik, Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen dargestellt. Alle weiteren Ergebnisse werden ausführlich in Modul 4A aufgeführt und diskutiert.

¹⁷ Boehringer Ingelheim

¹⁸ In Modul 1 basieren die Angaben zum OS auf dem neuesten Datenschnitt (LUX-Lung 3 Studie und LUX-Lung 6 Studie: OS-Datenschnitt). Für alle anderen Endpunkte wird jeweils der PFS-Datenschnitt präsentiert. Die Ergebnisse zu weiteren Datenschnitten sind in Modul 4A verfügbar.

¹⁹ PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)

²⁰ HR: Hazard Ratio

²¹ In eckigen Klammern [] wird im Folgenden immer das 95%-Konfidenzintervall (KI) angegeben.

²² OS: Overall Survival (Gesamtüberleben)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Subgruppe der Patienten mit einer Del 19²³-Mutation führte die Therapie mit Afatinib zu einem bedeutsamen Überlebensvorteil von über einem Jahr gegenüber der Behandlung mit CIS+PEM (33,3 Monate vs. 21,1 Monate) und CIS+GEM (31,4 Monate vs. 18,4 Monate). Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Afatinib (CIS+PEM: HR: 0,54 [0,36; 0,79]; CIS+GEM: HR: 0,64 [0,44; 0,94]).

Bei Patienten mit L858R-Mutation²⁴ konnte kein Unterschied beim OS zwischen den Behandlungen nachgewiesen werden (CIS+PEM: HR: 1,30 [0,80; 2,11]; CIS+GEM: HR: 1,22 [0,81; 1,83]).

In der kleinen und sehr heterogenen Subgruppe der seltenen²⁵ EGFR-Mutationen²⁶ zeigten die confirmatorischen OS-Analysen keine statistisch signifikanten Unterschiede beim OS zwischen den Behandlungen (CIS+PEM: HR: 2,42 [0,96; 6,11]; CIS+GEM: HR: 1,48 [0,64; 3,43]).

Die Afatinib-Behandlung bewirkte im Vergleich zu den ZVT u.a. klinisch relevante Verbesserungen und Verzögerungen der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und krankheitsspezifischer, schwerwiegender Symptome²⁷, wie Atemnot, Schmerzen, Husten und Fatigue, deren Kontrolle für NSCLC-Patienten von großer Bedeutung ist (Tabelle 1-A).

Analysen der UE^{28; 29} zeigten Hinweise auf Verbesserungen bei den SUE³⁰, UE vom CTCAE³¹-Grad ≥ 3 und den Therapieabbrüchen aufgrund UE durch Afatinib-Behandlung (Tabelle 1-A). Bei den besonderen NW³² zeigten sich unterschiedliche Effekte zugunsten und zuungunsten von Afatinib (Tabelle 1-A). Beispielsweise ergab sich in beiden Studien ein Vorteil von Afatinib bei Appetitverlust, Haarausfall, Leukopenie, Neuropathie sowie Übelkeit und Erbrechen und ein Nachteil bei Diarrhö, Hautausschlag (Rash)/Akne sowie Stomatitis. Bei den besonderen NW mit Nachteil für Afatinib handelte es sich um Effekte, die mit gängigen Arzneimitteln und/oder einer Dosisanpassung gut behandelbar sind. Afatinib ist im Vergleich zu Erlotinib und Gefitinib der einzige TKI, der in vier unterschiedlichen Wirkstoffstärken angeboten wird, die ein Therapiemanagement mittels individueller Dosisanpassung ermöglichen.

²³ Del 19: Deletion im Exon 19

²⁴ L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21

²⁵ 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.

²⁶ In dieser Subgruppe bestanden Ungleichgewichte hinsichtlich der Tumorlast und des Vorhandenseins von Metastasen zwischen den Behandlungsarmen.

²⁷ Für die Klassifizierung der Symptome nach Schweregrad siehe Modul 4.2.5.2

²⁸ UE: Unerwünschtes Ereignis

²⁹ Die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen wurden unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Behandlungszeiten ausgewertet.

³⁰ SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

³¹ CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

³² NW: Nebenwirkung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Behandlung mit Afatinib stellt somit eine wirksame, allgemein gut verträgliche und flexible Therapie für NSCLC-Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen dar.

Tabelle 1-A: Ergebnisse zu Symptomatik, Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen³³ von Afatinib vs. CIS+PEM oder CIS+GEM

Endpunkt	Schätzer [95%-KI] ³⁴	
	CIS+PEM	CIS+GEM
Symptomatik (schwerwiegend)		
Dyspnoe (SV ³⁵) (ZV ³⁶) (IDV ³⁷)	RR ³⁸ : 1,49 [1,07; 2,08] ^a RR: 1,68 [1,16; 2,43] ^b HR: 0,48 [0,33; 0,68] ^a HR: 0,68 [0,50; 0,93] ^b IDV: 0,20 [0,10; 0,42]	RR: 1,43 [1,05; 1,94] ^a RR: 2,35 [1,50; 3,67] ^b HR: 0,43 [0,30; 0,62] ^a HR: 0,54 [0,40; 0,73] ^b -
Schmerzen allgemein (ZV) Arm/Schulter (SV) Arm/Schulter (ZV) Brust (SV) Brust (ZV) andere (SV)	- RR: 1,70 [1,08; 2,69] ^b - - HR: 0,65 [0,44; 0,94] ^b -	HR: 0,70 [0,51; 0,96] ^a RR: 1,49 [1,05; 2,12] ^b HR: 0,55 [0,38; 0,79] ^b RR: 1,56 [1,11; 2,21] ^b HR: 0,52 [0,35; 0,75] ^b RR: 1,51 [1,00; 2,27] ^b
Husten (SV) (ZV) (IDV)	RR: 1,53 [1,16; 2,03] ^b HR: 0,60 [0,41; 0,87] ^b IDV: 0,27 [0,16; 0,46]	RR: 1,56 [1,22; 1,99] ^b HR: 0,45 [0,30; 0,69] ^b -
Fatigue (SV) (ZV) (IDV)	- HR: 0,69 [0,52; 0,92] ^a IDV: 0,13 [0,09; 0,18]	RR: 2,04 [1,33; 3,11] ^a HR: 0,53 [0,40; 0,71] ^a IDV: 0,10 [0,06; 0,15]
Symptomatik (weitere)		
Schlaflosigkeit (ZV)	-	HR: 0,46 [0,32; 0,66] ^a

³³ Diese Tabelle umfasst nur die Endpunkte mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen (siehe dazu Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3).

³⁴ KI: Konfidenzintervall

³⁵ SV: Symptomverbesserung

³⁶ ZV: Zeit bis zur Verschlechterung

³⁷ IDV: Inzidenzdichteverhältnis

³⁸ RR: Relatives Risiko

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Schätzer [95%-KI] ³⁴	
	CIS+PEM	CIS+GEM
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Globaler Gesundheitsstatus (V ³⁹) (ZV)	- -	RR: 1,87 [1,20; 2,90] ^a HR: 0,56 [0,41; 0,76] ^a
Emotionale Funktion (ZV)	-	HR: 0,54 [0,38; 0,77] ^a
Kognitive Funktion (ZV)	-	HR: 0,70 [0,51; 0,96] ^a
Körperliche Funktion (V) (ZV)	RR: 2,17 [1,21; 3,88] ^a HR: 0,73 [0,54; 0,98] ^a	RR: 1,78 [1,08; 2,92] ^a HR: 0,37 [0,26; 0,51] ^a
Rollenfunktion (V) (ZV)	- -	RR: 1,63 [1,04; 2,56] ^a HR: 0,65 [0,47; 0,89] ^a
Soziale Funktion (V) (ZV)	- -	RR: 1,93 [1,20; 3,09] ^a HR: 0,53 [0,40; 0,71] ^a
Unerwünschte Ereignisse		
Schwerwiegende UE	IDV: 0,41 [0,26; 0,66]	IDV: 0,40 [0,21; 0,77]
UE CTCAE-Grad ≥3	IDV: 0,37 [0,28; 0,50]	IDV: 0,16 [0,12; 0,22]
Therapieabbrüche aufgrund UE	IDV: 0,28 [0,16; 0,51]	IDV: 0,06 [0,03; 0,09]
Besondere Nebenwirkungen		
- Appetitverlust (R ⁴⁰) (ZV) (IDV)	- - IDV: 0,12 [0,08; 0,16]	RR: 2,25 [1,39; 3,65] ^a HR: 0,44 [0,32; 0,59] ^a IDV: 0,07 [0,05; 0,11]
- Diarrhö (R) (ZV) (IDV)	RR: 0,34 [0,16; 0,70] ^a HR: 7,74 [5,15; 11,63] ^a IDV: 19,86 [13,13; 30,04]	- HR: 5,57 [3,83; 8,11] ^a IDV: 10,71 [6,54; 17,55]

³⁹ V: Verbesserung⁴⁰ R: Responderanalyse

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Schätzer [95%-KI] ³⁴	
	CIS+PEM	CIS+GEM
- Haarausfall (R) (ZV) (IDV)	- HR: 0,61 [0,46; 0,81] ^b IDV: 0,21 [0,12; 0,38]	RR: 4,85 [1,52; 15,43] ^b HR: 0,27 [0,20; 0,37] ^b IDV: 0,07 [0,03; 0,19]
- Mundschmerzen (ZV), Schluckbeschwerden (ZV), Stomatitis (IDV)	HR: 2,47 [1,86; 3,28] ^b HR: 1,85 [1,31; 2,61] ^b IDV: 3,87 [2,41; 6,22]	HR: 2,63 [1,88; 3,68] ^b HR: 1,56 [1,06; 2,30] ^b IDV: 5,33 [2,35; 12,08]
- (Periphere) Neuropathie (ZV) (IDV)	- IDV: 0,17 [0,10; 0,31]	HR: 1,55 [1,12; 2,13] ^b IDV: 0,16 [0,05; 0,51]
- Übelkeit und Erbrechen (R) (ZV) (IDV)	RR: 2,62 [1,34; 5,13] ^a HR: 0,55 [0,40; 0,74] ^a IDV: 0,06 [0,04; 0,08]	- HR: 0,25 [0,19; 0,35] ^a IDV: 0,01 [0,01; 0,02]
- Verstopfung (R) (ZV) (IDV)	- - IDV: 0,09 [0,06; 0,14]	RR: 2,27 [1,24; 4,14] ^a HR: 0,37 [0,26; 0,54] ^a IDV: 0,03 [0,02; 0,07]
Weitere besondere Nebenwirkungen (IDV)		
Anämie	IDV: 0,06 [0,03; 0,12]	IDV: 0,07 [0,04; 0,12]
Leukopenie	IDV: 0,03 [0,01; 0,05]	IDV: 0,01 [0,01; 0,02]
Niereninsuffizienz	IDV: 0,11 [0,05; 0,22]	IDV: 0,13 [0,06; 0,27]
Thrombozytopenie	IDV: n. b. ⁴¹	IDV: 0,03 [0,01; 0,08]
Hautausschlag (Rash)/Akne	IDV: 25,11 [14,03; 44,93]	IDV: 8,39 [4,57; 15,40]
Nagelveränderungen	IDV: n. b.	IDV: n. b.
Nasenbluten	-	-
Trockene Haut	IDV: 7,09 [1,74; 28,92]	-
Die Angabe '- ' bedeutet, dass keine statistisch signifikanten Unterschiede vorliegen. Es werden die Ergebnisse des PFS-Datenschnitts dargestellt, da es sich jeweils um die präspezifizierten Analysen bzw. um Analysen mit einem niedrigen Verzerrungspotential handelt. ^a : EORTC ⁴² QLQ ⁴³ -C ⁴⁴ 30 ^b : EORTC QLQ-LC ⁴⁵ 13		

⁴¹ n. b.: nicht berechenbar⁴² EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer⁴³ QLQ: Quality of Life Questionnaire⁴⁴ C: Cancer (Krebs)⁴⁵ LC: Lung Cancer (Lungenkrebs)

Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit ECOG-PS 2

Für Patienten mit einem schlechteren Allgemeinzustand (ECOG-PS 2) lag keine RCT⁴⁶ vor. Evidenz aus der Literatur belegt jedoch auf eindrucksvolle Weise, dass EGFR-TKI auch bei diesen Patienten wirksam sind, da ein schnelles Ansprechen auf EGFR-TKI eine sprunghafte Verbesserung des Allgemeinzustandes zur Folge haben kann (Lazarus-Phänomen). Aus diesem Grund ist anzunehmen, dass sich die Wirksamkeit von Afatinib bei Patienten mit einem ECOG-PS 0-1 auch auf Patienten mit einem ECOG-PS 2 übertragen lässt.

Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien)

Für Patienten, die mit einer Chemotherapie vorbehandelt sind (Zweitlinie), konnten die Daten zum primären Endpunkt ORR⁴⁷ sowie zum PFS, OS und dem NW-Profil der nicht kontrollierten LUX-Lung 2 Studie zeigen, dass Afatinib auch für diese Patientengruppe wirksam und sicher ist.

Für Patienten mit Dritt- und Folgelinientherapien lag keine Studie mit Afatinib vor. Es wird angenommen, dass die Wirksamkeit von Afatinib, die in der LUX-Lung 2 Studie bestätigt wurde, auf diese Patienten übertragbar ist.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht^b
Kodierung^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie), ECOG-PS 0-1	ja
	Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie), ECOG-PS 2	ja
	Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien)	ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

⁴⁶ RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte, kontrollierte Studie)

⁴⁷ ORR: Objective Response Rate (objektive Ansprechrage)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

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

Die Behandlung mit Afatinib stellt eine wirksame und gut verträgliche Therapieoption für Patienten ohne Vorbehandlung dar und weist ein überzeugendes Nutzen-Risiko-Verhältnis auf (siehe Tabelle 1-B).

Aufgrund des Vorliegens zweier RCT (Evidenzlevel 1b) lassen sich prinzipiell Aussagen zum Zusatznutzen ableiten, die im Falle gleichgerichteter signifikanter Effekte als Belege gewertet werden können.

Tabelle 1-B: Endpunkte mit Zusatznutzen von Afatinib vs. CIS+PEM oder CIS+GEM

Endpunkt	Ausmaß des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit von Afatinib vs.	
	CIS+PEM	CIS+GEM
OS		
Del 19	erheblich, Beleg	erheblich, Beleg
L858R	Zusatznutzen nicht belegt	Zusatznutzen nicht belegt
Seltene EGFR-Mutationen	Zusatznutzen nicht belegt	Zusatznutzen nicht belegt
PFS	erheblich, Beleg	erheblich, Beleg
Symptomatik (schwerwiegend)		
Dyspnoe, gesamt	beträchtlich, Beleg	erheblich, Beleg
Schmerzen, gesamt	beträchtlich, Hinweis	erheblich, Hinweis
Husten	erheblich, Beleg	erheblich, Beleg
Fatigue	beträchtlich, Beleg	erheblich, Beleg

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ausmaß des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit von Afatinib vs.	
	CIS+PEM	CIS+GEM
Symptomatik (weitere Symptome)		
Schlaflosigkeit	Zusatznutzen nicht belegt	beträchtlich, Hinweis
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Globaler Gesundheitsstatus	Zusatznutzen nicht belegt	erheblich, Hinweis
Emotionale Funktion	Zusatznutzen nicht belegt	erheblich, Hinweis
Kognitive Funktion	Zusatznutzen nicht belegt	beträchtlich, Hinweis
Körperliche Funktion	erheblich, Beleg	erheblich, Beleg
Rollenfunktion	Zusatznutzen nicht belegt	beträchtlich, Hinweis
Soziale Funktion	Zusatznutzen nicht belegt	erheblich, Hinweis
Unerwünschte Ereignisse		
Schwerwiegende UE	beträchtlich, Hinweis	beträchtlich, Hinweis
UE CTCAE-Grad ≥ 3	beträchtlich, Hinweis	erheblich, Beleg
Therapieabbrüche aufgrund UE	beträchtlich, Hinweis	erheblich, Beleg
Besondere Nebenwirkungen		
- Appetitverlust	beträchtlich, Hinweis	beträchtlich, Beleg
- Diarrhö	Nachteil, Beleg	Nachteil, Beleg
- Haarausfall	beträchtlich, Beleg	beträchtlich, Beleg
- Mundschmerzen, Schluckbeschwerden, Stomatitis	Nachteil, Beleg	Nachteil, Beleg
- (Periphere) Neuropathie	beträchtlich, Hinweis	Zusatznutzen nicht belegt
- Übelkeit und Erbrechen	beträchtlich, Beleg	beträchtlich, Beleg
- Verstopfung	beträchtlich, Hinweis	beträchtlich, Beleg

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ausmaß des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit von Afatinib vs.	
	CIS+PEM	CIS+GEM
Weitere besondere NW Anämie, Leukopenie, Niereninsuffizienz, Thrombozytopenie	beträchtlich, Hinweis	beträchtlich, Hinweis
Weitere besondere NW Hautausschlag (Rash)/Akne, Nagelveränderungen Nasenbluten Trockene Haut	Nachteil, Hinweis	Nachteil, Hinweis

Der Zusatznutzen von Afatinib gegenüber CIS+PEM (CIS+GEM) zeigt sich im Besonderen in der erheblichen Verlängerung des PFS und einer damit einhergehenden verbesserten Symptomkontrolle und Lebensqualität in der Gesamtpopulation. Zusätzlich besteht ein bedeutsamer Überlebensvorteil bei Patienten mit Del 19-EGFR-Mutation unter Afatinib-Behandlung. In den anderen zwei EGFR-Subgruppen zeigten sich keine Vor- oder Nachteile für das OS.

Wie bereits ausgeführt, zeigte sich für viele der besonderen NW ein Vorteil für Afatinib. Auch bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE wurde ein Vorteil für Afatinib beobachtet. Klassenspezifische besondere NW, die unter Afatinib aufgetreten sind, waren gut behandelbar, sodass in der Gesamtschau aller Endpunkte diese nicht zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens führen. Zudem sind aus Patientensicht NW (Diarrhö, Hautausschlag, Müdigkeit/Mattigkeit, Übelkeit & Erbrechen) weniger relevant bei der Therapiewahl als eine PFS-Verlängerung und Symptomverbesserung.

Aufgrund der Vielzahl an Endpunkten mit beträchtlichem/erheblichem Zusatznutzen und den für die einzelnen Endpunkte gleichgerichteten Effekten für die LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studien besteht für Afatinib bei **Patienten ohne Vorbehandlung mit ECOG-PS 0-1** insgesamt ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber CIS+PEM und CIS+GEM** (siehe Tabelle 1-C).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-C: Zusammenfassung des Zusatznutzens von Afatinib-Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit ECOG-PS 0-1

Population/ EGFR- Mutationstyp	Wahrscheinlichkeit	Ausmaß	Begründung ⁴⁸
<u>Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit ECOG-PS 0-1</u>	Beleg	CIS+PEM&CIS+GEM: Beträchtlich	Siehe unten
Del 19	Beleg	CIS+PEM&CIS+GEM: Erheblich	<ul style="list-style-type: none"> • Erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer sowie der Zeit bis zur Tumorprogression oder Tod • Langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen • Verbesserung der Lebensqualität (körperliche Funktion) • Spürbare Linderung der Erkrankung und eine weitgehende Vermeidung von schwerwiegenden und anderen NW
L858R	Beleg	CIS+PEM&CIS+GEM: Beträchtlich	<ul style="list-style-type: none"> • Erhebliche Verlängerung der Zeit bis zur Tumorprogression oder Tod • Langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen • Verbesserung der Lebensqualität (körperliche Funktion) • Spürbare Linderung der Erkrankung und eine weitgehende Vermeidung von schwerwiegenden und anderen NW
Seltene EGFR-Mutationen	Anhaltspunkt	CIS+PEM&CIS+GEM: Nicht quantifizierbar	<ul style="list-style-type: none"> • Hierbei handelt es sich um eine kleine und sehr heterogene Subgruppe, in der Ungleichgewichte bezüglich wichtiger prognostischer Faktoren vorlagen • Es gibt Hinweise, dass die Aktivität von Afatinib bei diesen Patienten variieren kann • Der (Zusatz-)Nutzen von Afatinib sollte bei diesen Patienten individuell betrachtet werden

⁴⁸ Die Ableitung des Zusatznutzens für den Endpunkt OS erfolgte differenziert nach dem EGFR-Mutationstyp, für alle übrigen Endpunkte anhand der Ergebnisse für die Gesamtpopulation.

Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit ECOG-PS 2

Das bisherige Studienprogramm von Afatinib liefert keine RCT für **Patienten ohne Vorbehandlung mit ECOG-PS 2**. Die in der Literatur beschriebene Evidenz weist jedoch darauf hin, dass EGFR-TKI bei diesen Patienten wirksam sind. Da es sich bei Afatinib um einen ErbB-Familienblocker handelt, der unter anderem gegen EGFR (=ErbB1) gerichtet ist und von dem durch die irreversible Signalunterdrückung eine noch größere Wirksamkeit zu erwarten ist, ist davon auszugehen, dass sich die Wirksamkeit bei ECOG-PS 0-1-Patienten auch auf ECOG-PS 2-Patienten übertragen lässt und daher ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Erlotinib oder Gefitinib** vorliegt.

Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien)

Basierend auf den Ergebnissen der LUX-Lung 2 Studie sowie *in-vitro*- und *in-vivo*-Daten sieht BI für Afatinib bei **Patienten mit Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien) einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Erlotinib oder Gefitinib**.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die für Afatinib zulassungsbedingte Zielpopulation der EGFR-TKI-naiven NSCLC-Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen wird über die Stadieneinteilung, die histopathologische Diagnose und die molekulare Mutationsanalyse festgelegt. Bei 80,3%-82,0% der Lungenkrebsfälle handelt es sich um NSCLC. Bei etwa 10% der Lungenkarzinome in der westlichen Welt sind aktivierende EGFR-Mutationen nachweisbar. Etwa 90% aller aktivierenden EGFR-Mutationen liegen in den Exonen 18-21. Zu den häufigsten aktivierenden EGFR-Mutationen gehören Del 19 sowie L858R. Diese Mutationen treten bei der Subgruppe der Adenokarzinome, Frauen und bei Nichtrauchern häufig auf.

Für die Prognose wie auch die Therapie des NSCLC ist das Erkrankungsstadium (nach UICC⁴⁹) entscheidend. Die meisten Patienten werden erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert und leiden dann bereits unter tumorbedingten Symptomen. Mit zunehmendem Fortschreiten der Erkrankung nimmt die relative Überlebensrate der Patienten ab. Die Zielpopulation von Afatinib umfasst Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (Stadium IIIB/IV), die keine Vorbehandlung oder bereits eine oder mehrere Chemotherapien erhalten haben. Die Stadienverteilung von Lungenkrebs ist bei Männern und Frauen recht ähnlich, doch tritt Lungenkrebs häufiger bei Männern als bei Frauen auf. Ein weiterer wichtiger Faktor für die Prognose und Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC ist der Allgemeinzustand (ECOG-PS).

⁴⁹ UICC: Union for International Cancer Control

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Durch die Einführung der zielgerichteten, reversiblen EGFR-TKI konnten erstmals wieder Fortschritte gegenüber den bis dahin unspezifisch eingesetzten Kombinationschemotherapien beim fortgeschrittenen und/oder metastasierten NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen erreicht werden. Jedoch konnten diese in den abgeschlossenen Zulassungsstudien bisher keinen OS-Vorteil zeigen. 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 irreversibler ErbB-Familienblocker, der in zwei RCT in der Erstlinientherapie eine deutliche Verlängerung des PFS und eine klinisch relevante Verbesserung bzw. Verzögerung der Verschlechterung von NSCLC-Symptomen gegenüber CIS+PEM und CIS+GEM beim fortgeschrittenen und/oder metastasierten NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen erreicht hat. Bei Patienten mit Del 19-EGFR-Mutation konnte das OS statistisch signifikant auf über 1 Jahr verlängert werden. Zusätzlich zeigte Afatinib in einer NMA⁵⁰ einen positiven Trend für den Endpunkt OS sowie einen statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich des PFS gegenüber Erlotinib und Gefitinib bei Patienten mit häufigen Mutationen. Das PFS war statistisch signifikant länger bei Patienten mit häufigen EGFR-Mutationen im Vergleich zu Gefitinib. Zudem bestätigte eine einarmige Phase-II-Studie die Wirksamkeit von Afatinib auch in der Zweitlinientherapie.

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

Aufgrund des neuartigen Wirkprinzips, einer verlängerten und breiteren Inhibition der Zielstrukturen und der bisherigen (prä-)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.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

⁵⁰ NMA: Netzwerk-Meta-Analyse

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<u>Afatinib (Giotrif[®]):</u> EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen	6.539 – 16.450
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	<u>Afatinib (Giotrif[®])</u> : Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie), ECOG-PS 0-1	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-1) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	CIS+PEM&CIS+GEM: beträchtlich	4.883 – 12.283
		Del 19	CIS+PEM&CIS+GEM: erheblich	2.732 – 6.873
		L858R	CIS+PEM&CIS+GEM: Beträchtlich	1.508 – 3.793
		Seltene EGFR-Mutationen	CIS+PEM&CIS+GEM: Nicht quantifizierbar	643 – 1.617
	<u>Afatinib (Giotrif[®])</u> : Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie), ECOG-PS 2	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Erlotinib oder Gefitinib: Nicht quantifizierbar	1.321 – 3.324
	<u>Afatinib (Giotrif[®])</u> : Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien)	EGFR-TKI-naive (mit Chemotherapie-Vorbehandlung) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Erlotinib oder Gefitinib: Nicht quantifizierbar	335 - 843
	a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Afatinib (Giotrif [®]): EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen	34.402,68 €	224.959.124,48 €- 565.924.085,94 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
224.959.124,48 €- 565.924.085,94 €

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	<u>Afatinib (Giotrif®):</u> Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie), ECOG-PS 0-1	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-1) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	34.402,68 €	167.988.286,40 €- 422.568.118,40 €
	<u>Afatinib (Giotrif®):</u> Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie), ECOG-PS 2	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	34.402,68 €	45.445.940,28 €- 114.354.508,30 €
	<u>Afatinib (Giotrif®):</u> Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien)	EGFR-TKI-naive (mit Chemotherapie-Vorbehandlung) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	34.402,68 €	11.524.897,80 €- 29.001.459,24 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
224.959.124,48 €- 565.924.085,94 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie), ECOG-PS 0-2	Cisplatin (Cisplatin Accord [®] ; Cisplatin Neocorp [®])+ Pemetrexed (Alimta [®])	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 €- 76.666,10 €	474.627.838,10 €- 1.196.527.823,00 €
	Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie), ECOG-PS 0-2	Cisplatin (Cisplatin Accord [®] ; Cisplatin Neocorp [®])+ Gemcitabin (Gemcitabin Hexal [®])	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 €- 14.256,30 €	84.641.978,52 €- 222.498.074,10 €
	Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie), ECOG-PS 0-2	Cisplatin (Cisplatin Accord [®] ; Cisplatin Neocorp [®])+ Docetaxel (Docetaxel Accord [®])	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 €- 28.464,73 €	175.994.141,40 €- 444.248.572,90 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie), ECOG-PS 0-2	Cisplatin (Cisplatin Accord [®] ; Cisplatin Neocorp [®])+ Paclitaxel (Paclitaxel Vitane [®])	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 €- 30.234,15 € (mit Ranitidin) oder 30.157,09 €- 30.253,97 € (mit Cimetidin)	186.971.188,80 €- 471.864.379,10 € (mit Ranitidin) oder 187.094.586,40 €- 472.172.617,30 € (mit Cimetidin)
	Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie), ECOG-PS 0-2	Cisplatin (Cisplatin Accord [®] ; Cisplatin Neocorp [®])+ Vinorelbin (Vinorelbin ratiopharm [®])	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 €- 13.607,92 €	73.325.262,12 €- 212.378.807,40 €
	Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie), ECOG-PS 0-2	Carboplatin (Carboplatin SUN [®])+ Pemetrexed (Alimta [®])	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 €- 83.256,24 €	516.114.110,20 €- 1.299.380.138,00 €
	Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie), ECOG-PS 0-2	Carboplatin (Carboplatin SUN [®])+ Gemcitabin (Gemcitabin Hexal [®])	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 €- 317.292.651,10 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie), ECOG-PS 0-2	Carboplatin (Carboplatin SUN [®])+ Docetaxel (Docetaxel Accord [®])	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 €- 547.101.356,10 €
	Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie), ECOG-PS 0-2	Carboplatin (Carboplatin SUN [®])+ Paclitaxel (Paclitaxel Vitane [®])	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 €- 566.658.956,00 € (mit Ranitidin) oder 225.377.795,30 €- 566.968.286,70 € (mit Cimetidin)
	Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie), ECOG-PS 0-2	Carboplatin (Carboplatin SUN [®])+ Vinorelbin (Vinorelbin ratiopharm [®])	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 €- 19.681,77 €	114.811.534,20 €- 307.173.384,40 €
	Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie), ECOG-PS 2	Gemcitabin (Gemcitabin Hexal [®])	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 €- 31.082.989,92 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie), ECOG-PS 2	Vinorelbin (Vinorelbin ratiopharm [®])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	12.131,00 €- 13.929,16 €	16.025.051,00 €- 46.300.527,84 €
	Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien)	Docetaxel (Docetaxel Accord [®])	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 €- 20.863.541,88 €
	Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien)	Pemetrexed Pemetrexed (Alimta [®])	EGFR-TKI-naive (mit Chemotherapie-Vorbehandlung) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	72.884,83 €- 72.950,53 €	24.416.419,16 €- 61.497.299,57 €
	Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien)	Gefitinib (Iressa [®])	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 €- 652.986.204,50 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien)	Erlotinib (Tarceva [®])	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 €- 533.125.418,00 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 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.

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 40 mg. Bei Patienten, die die Dosis von 40 mg/Tag in den ersten drei Wochen gut vertragen, kann eine Dosiserhöhung bis zur Tageshöchstdosis von 50 mg/Tag vorgenommen werden. Symptomatische Nebenwirkungen (z. B. schwere/persistierende Diarrhö oder Hautnebenwirkungen) lassen sich erfolgreich durch eine Unterbrechung der Behandlung und Dosisreduktion (in 10 mg-Schritten) oder durch Absetzen von Afatinib behandeln. Eine dauerhafte Beendigung ist in Erwägung zu ziehen, wenn der Patient eine Dosis von 20 mg/Tag nicht verträgt. Nach einer Dosisreduktion sollte keine Dosiserhöhung erfolgen.

Afatinib soll nicht gemeinsam mit Nahrung, sowie mindestens drei Stunden vor und mindestens eine Stunde nach Nahrungsaufnahme eingenommen werden. Eine vergessene Afatinib-Dosis sollte noch am gleichen Tag eingenommen werden. Beträgt der Zeitraum bis zur nächsten geplanten Dosis jedoch weniger als acht Stunden, darf die ausgelassene Dosis nicht mehr eingenommen werden.

Die Behandlung mit Afatinib sollte bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten einer Unverträglichkeit fortgesetzt werden.

Eine Diarrhö kann zu Dehydratation führen, daher muss sie, insbesondere in den ersten sechs Behandlungswochen, bereits bei ersten Anzeichen proaktiv mit adäquater Hydrierung und Antidiarrhoika behandelt werden.

Eine Unterbrechung oder das Absetzen von Afatinib muss bei der Diagnose einer ulzerativen Keratitis erfolgen. Weiterhin muss Afatinib abgesetzt werden, wenn eine interstitielle Lungenerkrankung oder eine schwere Beeinträchtigung der Leberfunktion vorliegt. Die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendung von Afatinib wird bei Patienten mit schwer beeinträchtigter Nierenfunktion, schwer beeinträchtigter Leberfunktion sowie bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen. Des Weiteren sollte Afatinib nicht von Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption eingenommen werden.

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

Eine Überwachung wird bei Patienten mit kardialen Risikofaktoren oder Erkrankungen, die die linksventrikuläre Ejektionsfraktion beeinflussen können, sowie bei Frauen, Patienten mit niedrigem Körpergewicht und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen.

Aus Vorsichtsgründen soll eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Afatinib vermieden werden. Auch vom Stillen ist abzuraten.

Afatinib ist ein P-gp⁵¹-Substrat. Patienten, die eine Behandlung mit einem P-gp-Inhibitor benötigen, sollten diesen zeitlich versetzt einnehmen, d. h. mit möglichst großem Abstand zu Afatinib.

Afatinib ist auch ein Substrat und Inhibitor des BCRP⁵²-Transporters und kann die Bioverfügbarkeit oral verabreichter BCRP-Substrate erhöhen.

Für die wichtigsten ermittelten Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Afatinib sieht der Risk-Management-Plan Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung sowie eine Kennzeichnung in den entsprechenden Abschnitten der Fachinformation vor.

⁵¹ P-gp: P-Glykoprotein

⁵² BCRP: Breast Cancer Resistance Protein (Brustkrebs-Resistenz-Protein)