

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Afatinib (Giotrif[®])

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH und Co. KG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 28.04.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis des pharmazeutischen Unternehmers	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
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	12
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	25
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	26
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27

Tabellenverzeichnis des pharmazeutischen Unternehmers

	Seite
Tabelle 1-A: Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen.....	18

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein (Brustkrebs-Resistenz-Protein)
BI	Boehringer Ingelheim
BSC	Best Supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCR	Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate)
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
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions (Patientenfragebogen zur Lebensqualität)
EQ-VAS	EuroQoL-Visual Analogue Scale
ErbB	V-Erb-B2 Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog
EuroQoL	European Quality of Life
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
KI	Konfidenzintervall
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
ORR	Objective Response Rate (objektive Ansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
P-gp	P-Glykoprotein
PS	Performance Status (Allgemeinzustand)
PT	Preferred Terms
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

RCT	Randomized controlled trial (randomisierte, kontrollierte Studie)
RR	Relatives Risiko
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TAILOR	Tarceva Italian Lung Optimization tRial
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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 ErbB-Rezeptorfamilie und dadurch deren Signaltransduktion.

In normalen Zellen bewirkt eine Liganden-induzierte Homo- oder Heterodimerisierung der ErbB²-Rezeptormoleküle eine Aktivierung der intrazellulären Signalkaskaden, die die Zellproliferation und das Zellüberleben steuern. In der Onkogenese des NSCLC³ spielen Fehlregulationen der Mitglieder der ErbB-Rezeptorfamilie eine wichtige Rolle.

Zu den häufigsten molekularen Veränderungen der ErbB-Rezeptorfamilie beim Plattenepithelkarzinom der Lunge gehören eine Überexpression des EGFR⁴ oder ErbB3 sowie eine hohe EGFR-Genkopieanzahl (Amplifikation/Polysomie).

Durch die kovalente Bindung von Afatinib an die Tyrosinkinase-Domänen werden EGFR, ErbB2 und ErbB4 direkt und ErbB3 indirekt blockiert. Dadurch wird die Weiterleitung der Wachstumssignale irreversibel unterbunden, so dass das Tumorwachstum inhibiert und die Apoptose induziert werden. Zudem zeigte Afatinib in präklinischen Studien eine ausgeprägte

¹ Tyrosinkinase-Inhibitor

² V-Erb-B2 Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog

³ Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)

⁴ Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

hemmende Wirkung sowohl gegenüber dem Wildtyp als auch den mutierten Formen des EGFR sowie von ErbB2 und ErbB4.

Daher unterscheidet sich Afatinib in seinem Wirkmechanismus von allen anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen, einschließlich Erlotinib.

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 lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet	31.03.2016	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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
* siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation Afatinib (Giotrif [®])	

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 mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist (ECOG ⁵ -PS ⁶ 0-1)	Docetaxel Erlotinib (in Ergänzung zur Empfehlung des G-BA ⁷)
	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist (ECOG-PS 2-4)	BSC ⁸

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

⁵ ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

⁶ PS: Performance Status (Allgemeinzustand)

⁷ G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

⁸ BSC: Best Supportive Care

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aus Sicht von BI⁹ ist gemäß den Kriterien der Verfo¹⁰ des G-BA neben Docetaxel und BSC auch das im neuen Anwendungsgebiet von Afatinib zugelassene und von Leitlinien empfohlene Erlotinib (Tarceva[®]) als ZVT¹¹ zu berücksichtigen.

Dies begründet sich darauf, dass für die Behandlung von Plattenepithelkarzinompatienten mit Docetaxel keine Überlegenheit gegenüber Erlotinib im vorliegenden Anwendungsgebiet gezeigt werden konnte. Für die Ableitung eines Vorteils von Docetaxel hinsichtlich der Wirksamkeit ist die Evidenz aus klinischen Studien, systematischen Reviews und Meta-Analysen sowie entsprechenden klinischen Leitlinien-Empfehlungen unzureichend. Daher sind mögliche limitierende Faktoren für den Einsatz von Docetaxel, insbesondere die Neutropenie und in der Folge Sepsis, zu beachten.

Mit Nivolumab steht zudem eine neue im Anwendungsgebiet zugelassene, durch Leitlinien empfohlene sowie vom G-BA mit einem beträchtlichen Zusatznutzen bewertete Therapieoption zur Verfügung, die zukünftig bei der Bestimmung der ZVT gemäß den Kriterien der Verfo des G-BA berücksichtigt werden muss.

Für das vorliegende Dossier ergeben sich für die Bewertung des Zusatznutzens folgende Fragestellungen:

Fragestellung 1: Vergleich zu Erlotinib oder Docetaxel (ECOG-PS 0-1)

Der Zusatznutzen gegenüber Erlotinib wird anhand der LUX-Lung 8 Studie dargestellt, einer zweiarmigen, multizentrischen randomisierten Phase-III-Studie, die Afatinib mit Erlotinib direkt vergleicht.

Zur Abschätzung des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel wird ein indirekter Vergleich über den Brückenkompator Erlotinib durchgeführt, da dieser die beste verfügbare Evidenz darstellt. Aus methodischer Sicht ist die dabei verwendete TAILOR¹²-Studie jedoch nur eingeschränkt geeignet, weshalb der berechnete indirekte Vergleich nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen wird.

Fragestellung 2: Vergleich zu BSC (ECOG-PS 2-4)

Für diese Patientenpopulation liegen keine Studien vor. Es gibt jedoch keinen Hinweis darauf, dass der Behandlungseffekt von Afatinib bei Patienten mit einem ECOG-PS 0-1 nicht auf Patienten mit einem ECOG-PS 2-4 übertragbar ist.

⁹ Boehringer Ingelheim

¹⁰ Verfahrensordnung

¹¹ Zweckmäßige Vergleichstherapie

¹² Tarceva Italian Lung Optimization tRIal

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 von Afatinib im Vergleich zu Erlotinib bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet, wurde mit der Zulassung durch die EMA¹³ bestätigt.

Nachfolgend wird der medizinische Zusatznutzen von Afatinib zusammenfassend für die patientenrelevanten Endpunkte dargestellt.

Mortalität

Gesamtüberleben (OS¹⁴)

Patienten, die mit Afatinib behandelt wurden, lebten statistisch signifikant länger als Patienten unter der Behandlung mit Erlotinib. Die Therapie mit Afatinib führte zu einer Reduktion des Sterberisikos um 19% (HR¹⁵ [95%- KI¹⁶]: 0,81 [0,69; 0,95]) im Vergleich zu Erlotinib. Dabei wurde das mediane Gesamtüberleben um 1,1 Monate von 6,8 auf 7,9 Monate verlängert. Auch hinsichtlich des Anteils der Patienten, die nach 12 Monaten noch am Leben waren, zeigte sich ein signifikanter Vorteil von Afatinib gegenüber Erlotinib (36,4% versus 28,2%; p=0,0155). Gleiches galt für die Überlebensrate nach 18 Monaten (22,0% versus 14,4%; p=0,0132).

Dies wird durch einen zusätzlich durchgeführten indirekten Vergleich gegenüber Docetaxel bestätigt, der einen numerischen Trend im Gesamtüberleben zugunsten von Afatinib zeigt (HR [95% KI]: 0,90 [0,48; 1,69]). Unter Exponentialverteilungsannahme entspricht dies einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 0,8 Monate.

¹³ European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)

¹⁴ Overall Survival (Gesamtüberleben)

¹⁵ Hazard Ratio

¹⁶ Konfidenzintervall

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS¹⁷)

Die Zeit bis zum Progress oder bis zum Tod des Patienten war unter Afatinib im Vergleich zu Erlotinib signifikant verlängert (OS-Datenschnitt). Dabei wurde das Risiko, entweder einen Progress zu erleiden oder zu versterben, um 19% gesenkt (HR [95%-KI]: 0,81 [0,69; 0,96]). Das mediane PFS war um 0,7 Monate von 1,9 auf 2,6 Monate verlängert.

Krankheitskontrollrate (DCR¹⁸) und Objektive Ansprechrte (ORR¹⁹)

Bezüglich der DCR konnte eine statistisch signifikante Verbesserung unter der Afatinib-Therapie im Vergleich zur Erlotinib-Therapie gezeigt werden (50,5% vs. 39,5%, RR²⁰ [95%-KI]: 1,28 [1,09; 1,49]). Hinsichtlich der ORR lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor.

Symptomatik

Die Symptomatik wurde anhand der Fragebögen EORTC²¹ QLQ-C30²² und EORTC QLQ-LC13²³ erhoben. Bei Dyspnoe, Brustschmerzen, Diarrhö, Verstopfung sowie Mundschmerzen lagen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor (siehe Tabelle 1-A).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL²⁴)

Die HRQoL wurde anhand der Patientenfragebögen EORTC QLQ-C30 und EQ-5D²⁵ erhoben. Im EQ-5D sowie im EQ-VAS zeigten sich jeweils statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Afatinib gegenüber Erlotinib²⁶. Für die Skalen des EORTC QLQ-C30 wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede nachgewiesen (siehe Tabelle 1-A).

Unerwünschte Ereignisse

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wurden die UE²⁷, SUE²⁸, UE vom CTCAE²⁹-Grad ≥ 3 sowie die Therapieabbrüche aufgrund von UE berücksichtigt. Zusätzlich wurden die UE (PT³⁰) mit CTCAE-Grad ≥ 3 , die in $\geq 5\%$ der Patienten eines Behandlungsarms auftraten, einzeln betrachtet.

¹⁷ Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)

¹⁸ Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate)

¹⁹ Objective Response Rate (objektive Ansprechrte)

²⁰ Relatives Risiko

²¹ European Organization for Research and Treatment of Cancer

²² Quality of Life Questionnaire-Core 30

²³ Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13

²⁴ Health Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)

²⁵ European Quality of Life (EuroQoL)-5 Dimensions (Patientenfragebogen zur Lebensqualität)

²⁶ EuroQoL-Visual Analogue Scale

²⁷ Unerwünschtes Ereignis

²⁸ Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

²⁹ Common Terminology Criteria for Adverse Events

³⁰ Preferred Terms

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nur für das UE Dyspnoe (CTCAE-Grad ≥ 3), das UE Hautausschlag (CTCAE-Grad ≥ 3) und das UE Diarrhö (CTCAE-Grad ≥ 3) lagen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor (siehe Tabelle 1-A).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-A: Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen

Endpunkt	Effektschätzer Afatinib vs. Erlotinib [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS)	HR: 0,81 [0,69; 0,95]; p=0,0077	beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (PFS)	HR: 0,81 [0,69; 0,96]; p=0,0103	gering; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Krankheitskontrollrate (DCR)	RR: 1,28 [1,09; 1,49]; p=0,0019	gering; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Symptomatik (schwerwiegend)		
Dyspnoe (Symptomatik)	<u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-LC13): 0,79 [0,66; 0,94]; p=0,0078	beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Dyspnoe (UE) ^a	<u>Zeit bis zum ersten Auftreten</u> HR (PT): 0,52 [0,29; 0,93]; p=0,0260	
Schmerzen (Brust)	<u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-LC13): 0,81 [0,65; 1,00]; p=0,0431	gering; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Symptomatik (weitere)		
Diarrhö (Symptomatik)	<u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-C30): 1,81 [1,52; 2,15]; p<0,0001	Nachteil; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Diarrhö (UE) ^a	<u>Zeit bis zum ersten Auftreten</u> HR (PT): 3,29 [1,77; 6,14]; p<0,0001	
Verstopfung	<u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-C30): 0,76 [0,61; 0,94]; p=0,0119	gering; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Mundschmerzen	<u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-LC13): 1,59 [1,32; 1,93]; p<0,0001	Nachteil; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer Afatinib vs. Erlotinib [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EQ-5D, UK Utility	Mittelwertdifferenz: 0,045 [0,018; 0,072]; p=0,0011	gering; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
EQ-VAS	Mittelwertdifferenz: 2,3 [0,8; 3,8]; p=0,0030	gering; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Unerwünschte Ereignisse		
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit $\geq 5\%$		
Hautausschlag (PT)	<u>Zeit bis zum ersten Auftreten</u> HR: 0,56 [0,34; 0,91]; p=0,0179	beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Ein HR <1 bzw. ein RR >1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Afatinib-Therapie an. Eine Mittelwertdifferenz >0 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Afatinib-Therapie an. ^a Der Zusatznutzen für Dyspnoe und Diarrhö wird auf Basis der Erhebungsformen Symptomatik und UE bewertet. Daher sind die Effektschätzer für Symptomatik und UE gemeinsam (unter der Kategorie Symptomatik) aufgeführt.		

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist (ECOG-PS 0-1)	ja
	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist (ECOG-PS 2-4)	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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)

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens werden in Tabelle 1-A dargestellt.

Wahrscheinlichkeit des beanspruchten Zusatznutzens

Mit der Phase-III-Studie LUX-Lung 8 liegt eine RCT³¹ mit niedrigem Verzerrungspotential auf Studienebene vor, welche der höchsten Evidenzstufe zuzuordnen ist. Auf Basis dieser

³¹ Randomized controlled trial (randomisierte, kontrollierte Studie)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zulassungsrelevanten Phase-III-Studie lassen sich prinzipiell Hinweise auf einen Zusatznutzen ableiten, da die patientenrelevanten Endpunkte überwiegend ein niedriges Verzerrungspotential aufweisen.

Ausmaß des beanspruchten Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen mit beträchtlichem Ausmaß wird nach AM-NutzenV³² dann ausgewiesen, wenn eine gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen.

Die Behandlung mit Afatinib im vorliegenden, neuen Anwendungsgebiet stellt eine das progressionsfreie und das Gesamtüberleben der Patienten verlängernde wirksame und im Allgemeinen gut verträgliche Therapieoption dar.

Die Daten der LUX-Lung 8 Studie zeigen einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der Vergleichstherapie Erlotinib im Anwendungsgebiet. Mit einer 19%igen Reduktion des Risikos zu Versterben und einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 1,1 Monate auf 7,9 Monate ist mit Afatinib als Therapieoption für Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Lunge ein relevanter Fortschritt erreicht worden. Dies wird durch einen zusätzlich durchgeführten indirekten Vergleich gegenüber Docetaxel bestätigt, der einen numerischen Trend im Gesamtüberleben zu Gunsten von Afatinib zeigt.

Mit Afatinib, dem irreversiblen Blocker der ErbB-Familie, steht somit eine wirksamere orale EGFR-TKI-Option im Vergleich zum reversiblen Rezeptorblocker Erlotinib im Anwendungsgebiet zur Verfügung. Zudem zeigt die Behandlung mit Afatinib eine Verbesserung schwerwiegender klinischer Symptome wie Atemnot und Brustschmerzen.

Aus der klinisch relevanten Verlängerung des Gesamtüberlebens, der Verbesserung der aus Patientensicht wichtigen Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Krankheitskontrollrate, schwerwiegende Symptomatik und Lebensqualität bei gut kontrollierbaren Nebenwirkungen ergibt sich ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Afatinib gegenüber Erlotinib für Patienten mit einem ECOG-PS 0-1.

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

³² Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung

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)

Lungenkrebs gehört deutschlandweit zu den häufigsten Krebserkrankungen und verursacht die meisten krebsbedingten Todesfälle. Lungenkrebs ist nur selten heilbar.

Nach Angaben des RKI erkranken in Deutschland jedes Jahr mehr als 50.000 Menschen an Lungenkrebs. Bei etwa 80% der Lungenkrebsfälle handelt es sich um NSCLC. Die meisten Patienten werden erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Der Anteil an Patienten mit einem fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom der Lunge beträgt – basierend auf aktuellen Daten aus Deutschland – etwa 22-36%. Die Prognose dieser Patienten ist sehr schlecht und eine jährliche Früherkennungsuntersuchung gibt es bislang nicht.

Das neue Anwendungsgebiet von Afatinib umfasst Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet.

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)

Das Plattenepithelkarzinom der Lunge stellt eine sehr schwierig zu therapierende Tumorentität dar, für die in den letzten Jahren kaum therapeutische Fortschritte erzielt wurden. Daher werden weitere effiziente Behandlungsoptionen benötigt, die das Überleben der Patienten verlängern, u.a. für solche Patienten, für die eine Behandlung mit den bislang verfügbaren Optionen nicht in Frage kommt oder nicht präferiert wird.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

handelt es sich ebenfalls um intravenöse Therapien. Als orale zielgerichtete Therapie steht in dieser Therapiesituation bislang allein Erlotinib (EGFR-TKI) als Behandlungsoption zur Verfügung.

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

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

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)

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	Afatinib (Giotrif [®]): Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet	3793 - 4165
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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

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	Afatinib (Giotrif [®]): ECOG-PS 0–1	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet (ECOG PS 0-1)	beträchtlich	3793 - 4165
	Afatinib (Giotrif [®]): ECOG-PS 2–4	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet (ECOG-PS 2-4)	nicht quantifizierbar	
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 [®]): ECOG-PS 0–1	34.402,68 €	76.949.114,38 €- 84.491.420,12 €
	Afatinib (Giotrif [®]): ECOG-PS 2–4	34.402,68 €	53.555.352,18 €- 58.804.676,27 €

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
130.504.466,56 €- 143.296.096,39 €

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	Afatinib (Giotrif [®]): ECOG-PS 0-1	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet (ECOG PS 0-1)	34.402,68 €	76.949.114,38 €- 84.491.420,12 €
	Afatinib (Giotrif [®]): ECOG-PS 2-4	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet (ECOG-PS 2-4)	34.402,68 €	53.555.352,18 €- 58.804.676,27 €

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
130.504.466,56 €- 143.296.096,39 €

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	Afatinib (Giotrif [®]): ECOG-PS 0-1	Docetaxel	Alle Patienten mit einem ECOG-PS 0-1, die innerhalb der Zulassung von Afatinib behandelt werden	24.863,83 €	55.613.391,13 €- 61.064.437,60 €
		Erlotinib (Tarceva [®])	Alle Patienten mit einem ECOG-PS 0-1, die innerhalb der Zulassung von Afatinib behandelt werden	32.408,84 €	72.489.455,36 €- 79.594.639,60 €
	Afatinib (Giotrif [®]): ECOG-PS 2-4	BSC	Alle Patienten mit einem ECOG-PS 2-4, die innerhalb der Zulassung von Afatinib behandelt werden	82.125 €(225 €x 365Tage)	127.845.659,06 €- 140.376.681,09 €
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.

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 40 mg. Bei Patienten, die die Anfangsdosis von 40 mg/Tag im ersten Behandlungszyklus (28 Tage beim NSCLC mit Plattenepithelhistologie) gut vertragen (d. h. kein Auftreten von Diarrhö, Hautausschlag, Stomatitis oder anderen Nebenwirkungen vom CTCAE-Grad > 1), kann eine Dosiserhöhung bis zur Tageshöchstdosis von 50 mg/Tag vorgenommen werden. 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 eingenommen werden. Mindestens drei Stunden vor und mindestens eine Stunde nach Einnahme sollte der Patient keine Nahrung zu sich nehmen. 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 vergessene Dosis nicht mehr eingenommen werden.

Die Behandlung mit Afatinib soll bis zum Fortschreiten der Erkrankung fortgesetzt werden oder bis der Patient das Arzneimittel nicht mehr verträgt.

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 Anwendung von Afatinib wird bei Patienten mit schwer beeinträchtigter Nierenfunktion, schwer beeinträchtigter Leberfunktion sowie bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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 niedrigerem 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-gp³³-Substrat. Patienten, die eine Behandlung mit einem P-gp-Inhibitor benötigen, sollten diesen zeitlich versetzt einnehmen, vorzugsweise mit einem Abstand von 6 Stunden oder 12 Stunden.

Afatinib ist auch ein Substrat und Inhibitor des BCRP³⁴-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.

³³ P-gp: P-Glykoprotein

³⁴ BCRP: Breast Cancer Resistance Protein (Brustkrebs-Resistenz-Protein)