

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Afatinib (Giotrif[®])

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers

Boehringer Ingelheim International GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.11.2013

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.....	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30

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).....	18
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	27
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	28
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29

Tabellenverzeichnis des pharmazeutischen Unternehmers

	Seite
Tabelle 1-A: Ergebnisse zu schwerwiegender Symptomatik, Lebensqualität und Nebenwirkungen von Afatinib vs. CIS+PEM oder CIS+GEM	16
Tabelle 1-B: Endpunkte mit Zusatznutzen von Afatinib vs. CIS+PEM oder CIS+GEM.....	19

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	Brustkrebs-Resistenz-Protein
BI	Boehringer Ingelheim
C	Cancer (Krebs)
CIS	Cisplatin
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
Del 19	Deletion im Exon 19
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)
ErbB	V-Erb-B2 Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions (Patientenfragebogen zur Lebensqualität)
EQ-VAS	EuroQoL-Visual Analogue Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEM	Gemcitabin
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IDV	Inzidenzdichteverhältnis
KI	Konfidenz-Intervall
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	MNNG HOS Transforming Gene
MWD	Mittelwertdifferenz
NMA	Netzwerk-Meta-Analyse
ns	Nicht statistisch signifikant
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

NW	Nebenwirkung
ORR	Objective Response Rate (objektive Ansprechrate)
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
RCT	Randomised controlled trial (randomisierte, kontrollierte Studie)
RR	Relatives Risiko
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
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.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

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
Unterschrift:	

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 Markennamen 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
Markenname:	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, so dass 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

Dieser neuartige 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.

Aufgrund der Inhibition aller aktiven Mitglieder der ErbB-Rezeptoren und der irreversiblen Signalunterdrückung ist von Afatinib eine größere Wirksamkeit im Vergleich zu den bisherigen zielgerichteten Therapieansätzen zu erwarten.

⁵ ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase

⁶ MET: MNNG HOS Transforming Gene

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-kleinzelligen 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: Gemcitabin^d
	Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien)	<ul style="list-style-type: none"> • Gefitinib oder Erlotinib^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 herangezogen (Evidenzstufe 4)</p>		

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

Vom G-BA⁹ wurden die in Tabelle 1-7 aufgeführten ZVT¹⁰ für Afatinib festgelegt. BI¹¹ folgte den Empfehlungen des G-BA und stellt in diesem Dossier die beste verfügbare Evidenz dar.

⁷ ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

⁸ PS: Performance Status (Allgemeinzustand)

⁹ G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

¹⁰ ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

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

Patienten ohne Vorbehandlung mit ECOG-PS 0-1

Unter den Chemotherapien stellt CIS¹²+PEM¹³ 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 CIS+PEM als ZVT für diese Patienten herangezogen. 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+GEM¹⁴ erfolgte.

Patienten ohne Vorbehandlung mit ECOG-PS 2

Für die Erstlinien-Patienten mit ECOG-PS 2 wurde, wie vom G-BA festgelegt und der aktuellen S3-Leitlinie entsprechend, die GEM-Monotherapie als ZVT gewählt.

Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien)

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

¹¹ BI: Boehringer Ingelheim

¹² CIS: Cisplatin

¹³ PEM: Pemetrexed

¹⁴ GEM: Gemcitabin

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 patienten-relevanten Endpunkte¹⁶ von Afatinib dargestellt.

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

Die Behandlung mit Afatinib führte zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des primären Endpunktes PFS¹⁷ gegenüber CIS+PEM (HR¹⁸: 0,58 [0,43; 0,78]¹⁹) um 4,2 Monate sowie gegenüber CIS+GEM (HR: 0,28 [0,20; 0,39]) um 5,4 Monate.

Für den Endpunkt OS^{20;21} liegen zurzeit unreife Daten vor. In der Gesamtpopulation zeigten sich keine Effektunterschiede (CIS+PEM: HR: 0,91 [0,66; 1,25]; CIS+GEM: HR: 0,95 [0,68; 1,33]). Bei Patienten mit häufigen EGFR-Mutationen zeigte sich ein positiver Trend für Afatinib (CIS+PEM: HR: 0,82 [0,59, 1,14]; CIS+GEM: HR: 0,85 [0,60, 1,22]), der bei Patienten mit Del 19²²-Mutation des EGFR statistisch signifikant war (CIS+PEM: HR: 0,55 [0,36; 0,85]; CIS+GEM: HR: 0,50 [0,31; 0,80]). In der kleinen und sehr heterogenen Subgruppe der seltenen EGFR-Mutationen²³ war das OS mit breitem KI²⁴ statistisch signifikant kürzer (CIS+PEM: HR: 3,08 [1,04; 9,15]; CIS+GEM: ns²⁵).

¹⁵ EMA: European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)

¹⁶ Aufgrund der Vielzahl der erfassten und präsentierten, patienten-relevanten Endpunkte werden in diesem Abschnitt die Endpunkte OS, PFS, schwerwiegende Symptome, Lebensqualität und Nebenwirkungen dargestellt. Alle weiteren patienten-relevanten Endpunkte werden ausführlich in Modul 4A aufgeführt und diskutiert.

¹⁷ PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)

¹⁸ HR: Hazard Ratio

¹⁹ In eckigen Klammern [] wird im Folgenden immer das 95%-Konfidenz-Intervall angegeben.

²⁰ OS: Overall Survival (Gesamtüberleben)

²¹ Für diesen Endpunkt zeigt sich in beiden RCT ein Interaktionstests von $p < 0,05$ bezüglich EGFR-Mutationen, so dass hierfür Subgruppenergebnisse dargestellt werden.

²² Del 19: Deletion im Exon 19

²³ In dieser Subgruppe bestanden Ungleichgewichte hinsichtlich der Tumorlast und des Vorhandenseins von Metastasen zwischen den Behandlungsarmen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Afatinib-Behandlung bewirkte klinisch relevante Verbesserungen im Vergleich zu den ZVT u.a. hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und krankheitsspezifischer, schwerwiegender Symptome²⁶, wie Atemnot, Schmerzen, Husten, Lungenkrebs Symptome und Fatigue, deren Kontrolle für NSCLC-Patienten mit Symptombelastung von großer Bedeutung ist (Tabelle 1-A).

Analysen der NW^{27;28} zeigten eine statistisch signifikante Verbesserung bei den SUE²⁹, UE³⁰ CTCAE³¹-Grad ≥ 3 und den Therapieabbrüchen aufgrund UE durch Afatinib-Behandlung (Tabelle 1-A). Bei den besonderen NW zeigten sich unterschiedliche Effekte zugunsten und zuungunsten von Afatinib. Bei den NW mit Nachteil für Afatinib (u.a. Diarrhö, Hautausschlag [Rash]/Akne, Stomatitis) handelt es sich um Effekte, die mit gängigen Arzneimitteln und/oder einer Dosisanpassung gut behandelbar sind. Dies zeigte sich auch in den geringen Therapieabbruchraten aufgrund von medikamentenbedingten NW unter Afatinib im Vergleich zur ZVT in der LUX-Lung 3 (7,9% vs. 11,7%) und LUX-Lung 6 Studie (5,9% vs. 39,8%). 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.

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

²⁴ KI: Konfidenz-Intervall

²⁵ ns: Nicht statistisch signifikant

²⁶ Für die Klassifizierung der Symptome nach Schweregrad siehe Modul 4.2.5.2

²⁷ NW: Nebenwirkung

²⁸ Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen wurden unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Behandlungszeiten ausgewertet.

²⁹ SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

³⁰ UE: Unerwünschte Ereignisse

³¹ CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-A: Ergebnisse zu schwerwiegender Symptomatik, Lebensqualität und Nebenwirkungen³² von Afatinib vs. CIS+PEM oder CIS+GEM

Endpunkt	Schätzer [95%-KI]	
	CIS+PEM	CIS+GEM
Symptomatik (schwerwiegend)		
Dyspnoe (SV ³³)	RR ³⁴ : 1,49 [1,07; 2,08] ^a RR: 1,68 [1,16; 2,43] ^b	RR: 1,43 [1,05; 1,94] ^a RR: 2,35 [1,50; 3,67] ^b
Dyspnoe (ZV ³⁵)	HR: 0,48 [0,33; 0,68] ^a HR: 0,68 [0,50; 0,93] ^b	HR: 0,43 [0,30; 0,62] ^a HR: 0,54 [0,40; 0,73] ^b
Schmerzen allgemein (ZV)	-	HR: 0,70 [0,51; 0,96] ^a
Schmerzen (Arm/Schulter, SV)	RR: 1,70 [1,08; 2,69] ^b	RR: 1,49 [1,05; 2,12] ^b
Schmerzen (Arm/Schulter, ZV)	-	HR: 0,55 [0,38; 0,79] ^b
Schmerzen (Brust, SV)	-	RR: 1,56 [1,11; 2,21] ^b
Schmerzen (Brust, ZV)	HR: 0,65 [0,44; 0,94] ^b	HR: 0,52 [0,35; 0,75] ^b
Schmerzen (andere, SV)	-	RR: 1,51 [1,00; 2,27] ^b
Husten (SV)	RR: 1,53 [1,16; 2,03] ^b	RR: 1,56 [1,22; 1,99] ^b
Husten (ZV)	HR: 0,60 [0,41; 0,87] ^b	HR: 0,45 [0,30; 0,69] ^b
Lungenkrebsymptome (SV)	-	RR: 2,76 [1,75; 4,36] ^b
Lungenkrebsymptome (ZV)	HR: 0,62 [0,41; 0,94] ^b	HR: 0,24 [0,15; 0,37] ^b
Fatigue (SV)	-	RR: 2,04 [1,33; 3,11] ^a
Fatigue (ZV)	HR: 0,69 [0,52; 0,92] ^a	HR: 0,53 [0,40; 0,71] ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Globaler Gesundheitsstatus (V ³⁶)	-	RR: 1,87 [1,20; 2,90] ^a
Globaler Gesundheitsstatus (ZV)	-	HR: 0,56 [0,41; 0,76] ^a

³² Diese Tabelle umfasst nur die Endpunkte mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen. Zusätzlich beinhaltet sie nicht alle im Dossier dargestellten Nebenwirkungs-Endpunkte (siehe dazu Modul 4A, Tabelle 4-60).

³³ SV: Symptomverbesserung

³⁴ RR: Relatives Risiko

³⁵ ZV: Zeit bis zur Verschlechterung

³⁶ V: Verbesserung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Schätzer [95%-KI]	
	CIS+PEM	CIS+GEM
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)	RR: 2,17 [1,21; 3,88] ^a	RR: 1,78 [1,08; 2,92] ^a
Körperliche Funktion (ZV)	HR: 0,73 [0,54; 0,98] ^a	HR: 0,37 [0,26; 0,51] ^a
Rollenfunktion (V)	-	RR: 1,63 [1,04; 2,56] ^a
Rollenfunktion (ZV)	-	HR: 0,65 [0,47; 0,89] ^a
Soziale Funktion (V)	-	RR: 1,93 [1,20; 3,09] ^a
Soziale Funktion (ZV)	-	HR: 0,53 [0,40; 0,71] ^a
EQ-5D ³⁷ , UK Utility	-	MWD ³⁸ : 0,065 [0,04; 0,10]
EQ-VAS ³⁹	-	MWD: 6,4 [4,6; 8,1]
Nebenwirkungen		
Schwerwiegende UE	IDV ⁴⁰ : 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]
Die Angabe '- ' bedeutet, dass keine statistisch signifikanten Unterschiede vorliegen		
^a : EORTC ⁴¹ QLQ ⁴² -C ⁴³ 30		
^b : EORTC QLQ-LC ⁴⁴ 13		

Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit ECOG-PS 2

Für Patienten mit einem schlechteren Allgemeinzustand (ECOG-PS 2), lag keine RCT⁴⁵ 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

³⁷ EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions (Patientenfragebogen zur Lebensqualität)

³⁸ MWD: Mittelwertdifferenz

³⁹ EQ-VAS: EuroQoL-Visual Analog Scale

⁴⁰ IDV: Inzidenzdichteverhältnis

⁴¹ EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer

⁴² QLQ: Quality of Life Questionnaire

⁴³ C: Cancer (Krebs)

⁴⁴ LC: Lung Cancer (Lungenkrebs)

⁴⁵ RCT: Randomised controlled trial (randomisierte, kontrollierte Studie)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 einer Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweitlinie)

Für Patienten, die mit einer Chemotherapie vorbehandelt sind, konnten die Daten zum primären Endpunkt ORR⁴⁶, 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.

Patienten mit mehreren Chemotherapie-Vorbehandlungen (Dritt- und Folgelinien)

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

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 einer Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweitlinie)	ja
	Patienten mit mehreren Chemotherapie-Vorbehandlungen (Dritt- und Folgelinien)	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

⁴⁶ 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. Der Zusatznutzen von Afatinib zeigt sich im Besonderen in der erheblichen Verlängerung des PFS sowie der damit einhergehenden verbesserten Symptomkontrolle. Nach aktuellen Ergebnissen einer Patientenpräferenzstudie stellen diese Endpunkte aus Sicht von NSCLC-Patienten die wichtigsten Entscheidungskriterien bei der Therapiewahl dar.

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 ⁴⁷	erheblich, Hinweis	erheblich, Hinweis
PFS	erheblich, Beleg	erheblich, Beleg
Symptomatik (schwerwiegend)		
Dyspnoe, gesamt (SV)	beträchtlich, Beleg	erheblich, Beleg
Dyspnoe, gesamt (ZV)	beträchtlich, Beleg	erheblich, Beleg
Schmerzen, gesamt (SV)	gering, Hinweis	beträchtlich, Hinweis
Schmerzen, gesamt (ZV)	beträchtlich, Hinweis	erheblich, Hinweis
Husten (SV)	beträchtlich, Beleg	beträchtlich, Beleg
Husten (ZV)	erheblich, Beleg	erheblich, Beleg

⁴⁷ Patienten mit Del 19-Mutation

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ausmaß des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit von Afatinib vs.	
	CIS+PEM	CIS+GEM
Lungenkrebs Symptome (SV)	-	erheblich, Hinweis
Lungenkrebs Symptome (ZV)	beträchtlich, Beleg	erheblich, Beleg
Fatigue (SV)	-	erheblich, Hinweis
Fatigue (ZV)	beträchtlich, Beleg	erheblich, Beleg
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Globaler Gesundheitsstatus (V)	-	erheblich, Hinweis
Globaler Gesundheitsstatus (ZV)	-	erheblich, Hinweis
Emotionale Funktion (ZV)	-	erheblich, Hinweis
Kognitive Funktion (ZV)	-	beträchtlich, Hinweis
Körperliche Funktion (V)	erheblich, Beleg	erheblich, Beleg
Körperliche Funktion (ZV)	beträchtlich, Beleg	erheblich, Beleg
Rollenfunktion (V)	-	beträchtlich, Hinweis
Rollenfunktion (ZV)	-	beträchtlich, Hinweis
Soziale Funktion (V)	-	erheblich, Hinweis
Soziale Funktion (ZV)	-	erheblich, Hinweis
EQ-5D, UK Utility	-	beträchtlich, Hinweis
EQ-VAS	-	beträchtlich, Hinweis
Nebenwirkungen		
Schwerwiegende UE	beträchtlich, Hinweis	beträchtlich, Hinweis
UE CTCAE-Grad ≥ 3	beträchtlich, Hinweis	erheblich, Beleg
Therapieabbrüche aufgrund UE	beträchtlich, Hinweis	erheblich, Beleg
Die Angabe ‘-‘ bedeutet, dass keine statistisch signifikanten Unterschiede vorliegen		

Der Zusatznutzen von Afatinib gegenüber CIS+PEM (CIS+GEM) ist für:

- vier (19) Endpunkte⁴⁸ ‚erheblich‘ aufgrund der bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer⁴⁹ sowie der Zeit bis zur Tumorprogression oder Tod, einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen, einer spürbaren Linderung der Erkrankung und einer weitgehenden Vermeidung von schwerwiegenden und anderen NW.
- 10 (8) Endpunkte⁴⁸ ‚beträchtlich‘ aufgrund der bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Abschwächung schwerwiegender Symptome, einer spürbaren Linderung der Erkrankung, einer relevanten Vermeidung schwerwiegender NW und einer bedeutsamen Vermeidung anderer NW.
- einen Endpunkt ‚gering‘ aufgrund der bisher nicht erreichten moderaten Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Verringerung eines schwerwiegenden Symptoms.

Wie bereits ausgeführt sind die besonderen unter Afatinib auftretenden NW gut behandelbar. Bei Therapieabbrüchen durch NW wurde ein Vorteil von Afatinib beobachtet, so dass in der Gesamtschau aller Endpunkte diese nicht zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens führen. Zudem sind aus Patientensicht NW weniger relevant bei der Therapiewahl als eine PFS-Verlängerung und Symptomverbesserung. In der Subgruppe der Patienten mit seltenen Mutationen zeigte sich für Afatinib ein Nachteil bezüglich OS in der LUX-Lung 3 Studie. Hierbei handelt es sich um eine kleine, heterogene Subgruppe, in der Ungleichgewichte bezüglich wichtiger prognostischer Faktoren vorlagen. Daher ist dieses Ergebnis als nicht aussagekräftig zu werten, da dies in der LUX-Lung 6 Studie nicht bestätigt wurde.

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 einen **erheblichen Zusatznutzen gegenüber CIS+GEM**.

⁴⁸ Anzahl bezieht sich auf Tabelle 1-B und schließt nicht alle im Dossier dargestellten Endpunkte mit ein (siehe Modul 4A, Tabelle 4-2).

⁴⁹ Patienten mit Del 19-Mutation

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** vorliegt.

Patienten mit einer Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweitlinie)

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

Patienten mit mehreren Chemotherapie-Vorbehandlungen (Dritt- und Folgelinien)

Unter Annahme, dass die Ergebnisse der LUX-Lung 2 Studie auch bei **Patienten mit Vorbehandlungen (Dritt- und Folgelinie)** auftreten, besteht für Afatinib bei diesen Patienten ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** gegenüber Erlotinib und 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) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) 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 77,4%-80,3% der Lungenkrebsfälle handelt es sich um NSCLC. Bei etwa 10% der Lungenkarzinome in der westlichen Welt und 30%-50% der Tumore im ostasiatischen Raum sind aktivierende EGFR-Mutationen nachweisbar. Etwa 90% aller aktivierenden EGFR-Mutationen liegen in den Exonen 18-21. Zu den häufigsten aktivierenden EGFR-Mutationen gehört eine Deletion ohne Rasterverschiebung im Exon 19 (Del 19) sowie eine Punktmutation im Exon 21 (L858R⁵⁰). 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 UICC⁵¹) 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).

⁵⁰ L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21

⁵¹ 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. 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 EGFR-mutationspositiven, fortgeschrittenen und/oder metastasierten NSCLC erreicht hat. Zusätzlich zeigte Afatinib in einer NMA⁵² einen positiven Trend für die Endpunkte OS und PFS gegenüber Gefitinib und Erlotinib. Das PFS war statistisch signifikant länger bei Patienten mit häufigen 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. Gefitinib und Erlotinib 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 EGFR-mutationspositive NSCLC-Patienten 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 3.2.3)

⁵² 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	1.989 1.604-2.374
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 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

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.	beträchtlich (Afatinib vs. CIS+PEM) bis erheblich (Afatinib vs. CIS+GEM)	1.443
	<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.	nicht quantifizierbar	361
	<u>Afatinib (Giotrif®):</u> Patienten mit einer Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweitlinie)	EGFR-TKI-naive (mit einer Chemotherapie vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	nicht quantifizierbar	185
	<u>Afatinib (Giotrif®):</u> Patienten mit mehreren Chemotherapie-Vorbehandlungen (Dritt- und Folgelinien)	EGFR-TKI-naive (mit mehreren Chemotherapien vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	nicht quantifizierbar	keine Angabe möglich
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	36.995,59 € (36.663,32-37.052,99 €)	73.584.228,51€ (72.923.343,48 € - 73.698.397,11€)

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
73.584.228,51€ (72.923.343,48 € - 73.698.397,11€)

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.	36.995,59 € (36.663,32-37.052,99 €)	53.384.636,37 € (52.905.170,76 € - 53.467.464,57 €)
	<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.	36.995,59 € (36.663,32-37.052,99 €)	13.355.407,99 € (13.235.458,52 € - 13.376.129,39 €)
	<u>Afatinib (Giotrif®):</u> Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien)	EGFR-TKI-naive (mit einer oder mehreren Chemotherapien vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	36.995,59 € (36.663,32-37.052,99 €)	6.844.184,15 € (6.782.714,20 € - 6.854.803,15 €)
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
73.584.228,51€ (72.923.343,48 € - 73.698.397,11€)

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 0-1	Cisplatin (Cisplatin Accord®)+ Pemetrexed (Alimta®)	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-1) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	74.387,46 (74.343,98 € - 74.444,86 €)	107.341.103,63 € (107.278.361,99 € - 107.423.931,83€)
	Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie), ECOG-PS 0-1	Cisplatin (Cisplatin Accord®)+ Gemcitabin (Gemcitabin Hexal®)	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-1) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	<u>75 mg Cisplatin:</u> 20.874,46 € (20.830,98 € - 20.931,86 €)	<u>75 mg Cisplatin:</u> 30.121.845,78 € (30.059.104,14 € - 30.204.673,98 €)
				<u>100 mg Cisplatin:</u> 21.476,26 (21.432,78 € - 21.533,66 €)	<u>100 mg Cisplatin:</u> 30.990.243,18 € (30.927.501,54 € - 31.073.071,38 €)
	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.	14.479,23 € (14.435,75 € - 14.536,63 €)	5.227.002,03 € (5.211.305,75 € - 5.247.723,43 €)
Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien)	Gefitinib (Iressa®)	EGFR-TKI-naive (mit einer oder mehreren Chemotherapien vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	39.562,54 € (39.226,27 € - 39.615,94 €)	7.319.069,90 € (7.256.859,95 € - 7.328.948,90 €)	

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 mit Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien)	Erlotinib (Tarceva®)	EGFR-TKI-naive (mit einer oder mehreren Chemotherapien vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	32.398,11 € (32061,84 €- 32451,51 €)	5.993.650,35 € (5.931.440,40 € - 6.003.529,35 €)

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 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-gp⁵³-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 BCRP⁵⁴-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.

⁵³ P-gp: P-Glykoprotein

⁵⁴ BCRP: Brustkrebs-Resistenz-Protein