

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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

Vom 17. Oktober 2019

### Inhalt

<b>1. Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dacomitinib (Vizimpro®) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	7
2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	13
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	15
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	16
2.4 Therapiekosten .....	16
<b>3. Bürokratiekosten</b> .....	<b>23</b>
<b>4. Verfahrensablauf</b> .....	<b>23</b>

## 1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Dacomitinib ist der 1. Mai 2019. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 26. April 2019 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2019 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Dacomitinib nicht abgestellt.

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

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dacomitinib (Vizimpro®) gemäß Fachinformation**

Vizimpro als Monotherapie wird angewendet für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor, epidermal growth factor receptor, EGFR).

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dacomitinib als Monotherapie wurde wie folgt bestimmt:

a) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R<sup>2</sup> oder del 19<sup>3</sup>:

Afatinib oder Gefitinib oder Erlotinib oder Osimertinib

b) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19:

eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der aktivierenden EGFR-Mutation unter Auswahl von:

- Afatinib, Gefitinib, Erlotinib, Osimertinib
- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)
- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)
- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

und

- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung).

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

<sup>2</sup> Exon 21-Substitutionsmutation

<sup>3</sup> Exon 19-Deletion

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

- zu 1. Neben Dacomitinib sind zur Erstlinienbehandlung des EGFR-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) Cisplatin, Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin, Afatinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib, Bevacizumab und Necitumumab zugelassen, wobei im vorliegenden Anwendungsgebiet zusätzlich Carboplatin im Off-label-Use verordnungsfähig ist.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht. Die Durchführung einer Operation oder Strahlentherapie als palliative Therapieoptionen bleibt davon unberührt.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor:
- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Afatinib: Beschluss vom 5. November 2015
- Osimertinib: Beschluss vom 15. September 2016
- Necitumumab: Beschluss vom 15. September 2016
- Osimertinib: Beschluss vom 17. Januar 2019
- Richtlinien:
- Carboplatin: Beschluss vom 18. Oktober 2018 über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Teil A Ziffer III: Carboplatin bei fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde in der vorliegenden Indikation durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im

Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC<sup>4</sup>, UICC<sup>5</sup>), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie.

a) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19:

Die häufigen aktivierenden EGFR-Mutationen Exon 21-Substitutionsmutation (L858R) und Exon 19-Deletion umfassen mit ca. 86 % bis 89 % den Großteil des vorliegenden Anwendungsgebietes<sup>6,7</sup>.

Für Patienten mit diesen aktivierenden EGFR-Mutationen empfehlen aktuelle Leitlinien übereinstimmend eine Therapie mit den Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) Erlotinib, Gefitinib, Afatinib oder Osimertinib, wobei kein Wirkstoff bevorzugt empfohlen wird. Der Einsatz von Tyrosinkinase-Inhibitoren bei Patienten mit EGFR-positivem NSCLC erfolgt dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse nach insbesondere aufgrund der Vorteile bei gesundheitsbezogener Lebensqualität, Symptomatik und bestimmten Nebenwirkungen und hat sich in der klinischen Behandlungspraxis etabliert.

Für Afatinib wurde im Rahmen der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 5. November 2015 bei Patienten mit der EGFR-Mutation Exon 19-Deletion ein erheblicher Überlebensvorteil gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed festgestellt, wohingegen für Patienten mit der EGFR-Mutation Exon 21-Substitutionsmutation (L858R) und weiteren seltenen Mutationen vom G-BA kein Zusatznutzen abgeleitet wurde.

Osimertinib stellt in der Versorgung in dieser Indikation eine noch relativ neue Behandlungsoption dar. Im Rahmen der Nutzenbewertung wurde für diesen Wirkstoff vom G-BA bei Patienten mit Exon 21-Substitutionsmutation und Exon 19-Deletion im EGFR in der Erstlinienbehandlung ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Gefitinib oder Erlotinib festgestellt (Beschluss vom 17. Januar 2019). In den Stellungnahmen zu der vorliegenden Nutzenbewertung wurde von klinischen Experten der Stellenwert von Osimertinib in der aktuellen Versorgung betont. Der optimale Zeitpunkt für den Einsatz von Osimertinib in der Therapiesequenz bei der Behandlung des EGFR-positiven NSCLC ist Gegenstand laufender Diskussionen. So hat Osimertinib einen hohen Stellenwert bei Nachweis einer erworbenen EGFR-TKI-Resistenz infolge einer EGFR-T790M-Mutation, d.h. in der Zweitlinienbehandlung nach einer EGFR-TKI Vorbehandlung. Vor diesem Hintergrund wird Osimertinib nicht als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Zusammenfassend bilden daher die Tyrosinkinase-Inhibitoren Afatinib oder Erlotinib oder Gefitinib oder Osimertinib gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen in der Erstlinienbehandlung des NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19.

b) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19:

---

<sup>4</sup> IASLC = International Association for the Study of Lung Cancer

<sup>5</sup> UICC = Union for International Cancer Control, 8. Auflage

<sup>6</sup> Gahr S, Stoehr R, Geissinger E, Ficker JH, Brueckl WM, Gschwendtner A et al. EGFR mutational status in a large series of Caucasian European NSCLC patients: data from daily practice. Br J Cancer 2013; 109(7): 1821-1828

<sup>7</sup> Faehling, M., Schwenk, B., Kramberg, S., Eckert, R., Volckmar, A. L. et al. Oncogenic driver mutations, treatment, and EGFR-TKI resistance in a Caucasian population with non-small cell lung cancer: survival in clinical practice. Oncotarget 2017; 8(44): 77897-77914.

Andere aktivierende EGFR-Mutationen als L858R oder del 19 umfassen mit ca. 11 % bis 14 % einen relevant großen Teil der aktivierenden EGFR-Mutationen, die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind<sup>6,7</sup>.

Die Gruppe der anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19 ist eine sehr heterogene Gruppe, wobei zu den einzelnen von dieser Gruppe umfassten Mutationen teilweise nur sehr begrenzt Evidenz zur Verfügung steht. Allgemein wird in den Leitlinien zwischen Mutationen unterschieden, die Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI)-sensitiv sind und solchen, die nicht auf eine TKI-Therapie ansprechen. Für TKI-sensitive Mutationen empfehlen aktuelle Leitlinien im Sinne einer molekular stratifizierten Therapie im vorliegenden Krankheitsstadium eine TKI-Therapie mit Erlotinib, Gefitinib, Afatinib bzw Osimertinib.

Auch für Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19 steht mit Osimertinib eine weitere zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung. In der Nutzenbewertung von Osimertinib wurde vom G-BA für diese Patienten kein Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 17. Januar 2019: Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19 (außer *de novo* T790M); Beschluss vom 15. September 2016: Patienten mit einer *de novo* positiven T790M-Mutation), da jeweils keine geeigneten Daten zu diesen Patientengruppen vorlagen. Angesichts der insgesamt limitierten Evidenz zu den TKI in dieser Patientengruppe und unter Berücksichtigung, dass Osimertinib zur Behandlung der T790M-Mutation explizit zugelassen ist, wird Osimertinib trotz des Ergebnisses der Nutzenbewertung als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die aktivierende Exon 20-Insertionsmutation ist dagegen nicht TKI-sensibel. Für Patienten mit der aktivierenden Exon 20-Insertionsmutation empfehlen aktuelle Leitlinien daher eine Behandlung analog zu EGFR-Wildtyp-Patienten. Demnach werden diese Patienten mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum behandelt. Carboplatin ist gemäß Arzneimittel-Richtlinie (Stand: 18. Oktober 2018): Anlage VI – Off-Label-Use Teil A Ziffer III: „Carboplatin bei fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie“ verordnungsfähig, wobei sich die Auswahl der Platinkomponente (Carboplatin oder Cisplatin) im Einzelfall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren sollte.

Weiterhin wird nab-Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin als weitere zweckmäßige Therapieoption für diese Patienten eingestuft.

Für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand ist jedoch das Toxizitätsprofil einer Platin-basierten Kombinationschemotherapie gegenüber dem zu erwartenden Nutzen unter Berücksichtigung von patientenindividuellen Kriterien abzuwägen. Daher kommt alternativ für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 eine Monochemotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin in Betracht, die für diese Patientengruppe, neben der Platin-basierten Kombinationschemotherapie, als zweckmäßig angesehen wird.

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

#### Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Gegenüber der ursprünglichen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird diese im vorliegenden Beschluss für Patientengruppe a) um Osimertinib ergänzt.

Ebenso erfolgt gegenüber der ursprünglichen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientengruppe b) mit diesem Beschluss eine Änderung der

zweckmäßigen Vergleichstherapie, indem die patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der aktivierenden EGFR-Mutation um Osimertinib erweitert wird.

Hiermit wird insbesondere den im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren eingebrachten Stellungnahmen klinischer Experten Rechnung getragen.

Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Dacomitinib bleibt hiervon unberührt.

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dacomitinib als Monotherapie wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19:

Für die Behandlung erwachsener Patienten mit Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19 ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Dacomitinib zur Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie ARCHER 1050 vorgelegt.

ARCHER 1050 ist eine multizentrische, offene, randomisierte kontrollierte Studie, in der Dacomitinib mit Gefitinib verglichen wird. In die derzeit noch laufende globale Studie, die im Mai 2013 startete, wurden erwachsene Patienten ohne Vorbehandlung für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium des nicht kleinzelligen Adenokarzinoms der Lunge (NSCLC) mit einem Leistungsstatus nach dem World Health Organization Performance Status (WHO-PS) von 0 oder 1 eingeschlossen. Die Patienten mussten seit dem Ende einer (neo-) adjuvanten Therapie ein krankheitsfreies Intervall von mindestens 12 Monaten oder eine *de novo*-Diagnose des fortgeschrittenen Stadiums aufweisen. Gemäß Einschlusskriterien der Studie ARCHER 1050 wurden nur Patienten mit Tumoren mit der EGFR-Mutation Exon 21-Substitutionsmutation (L858R) oder Exon 19-Deletion (del 19) eingeschlossen. Der Einschluss von Patienten, die zusätzlich die Mutation T790M im Exon 20 aufwiesen, war zulässig. Patienten mit Tumoren mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R und del 19 wurden von der Studie ausgeschlossen.

Die 452 eingeschlossenen Patienten wurden 1:1 in den Dacomitinib-Arm (N=227) und in den Gefitinib-Arm (N=225) randomisiert, wobei nach aktivierender EGFR-Mutation (Exon 19-Deletion vs. Exon 21-Substitutionsmutation) und Ethnie (japanisch vs. festlandchinesisch vs. sonstig ostasiatisch vs. nicht asiatisch) stratifiziert wurde.

Die Behandlung mit der Studienmedikation sollte über 48 Monate oder bis zur Krankheitsprogression, dem Beginn einer neuen Krebstherapie oder dem Abbruch aus anderen Gründen, z.B. aufgrund von UE oder der Patientenentscheidung. Patienten ohne Krankheitsprogression konnten nach Ermessen des Studienarztes die Behandlung auch über 48 Monate hinaus weiterführen. In Einzelfällen konnte auch bei Krankheitsprogression die Behandlung mit der Studienmedikation so lange fortgesetzt werden, wie Patienten nach Einschätzung des Studienarztes einen klinischen Nutzen hatten. Ein Wechsel von einer Studienmedikation zur anderen bei Krankheitsprogression war nicht erlaubt.

ARCHER 1050 wird in 90 Studienzentren in Asien und Europa durchgeführt. Dabei werden mit einem Anteil von ca. 3/4 der Studienpopulation überwiegend asiatische Patienten untersucht.

Derzeit liegen drei Datenschnitte vor: Zum einen die geplante Analyse für den primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) vom 29. Juli 2016 und zum anderen die geplante, finale Auswertung des Gesamtüberlebens vom 17. Februar 2017. Für letzteren Datenschnitt liegen Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten vor. Darüber hinaus wurde im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vom pharmazeutischen Unternehmer ein zusätzlicher Datenschnitt zum Gesamtüberleben vom 13. Mai 2019 vorgelegt. Da es sich bei dieser Analyse um keinen im Studienprotokoll präspezifizierten Datenschnitt handelt und der Datenschnitt vom 17. Februar 2017 zudem die finale Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben beinhaltet, wird für die vorliegende Nutzenbewertung der Datenschnitt vom 17.02.2017 herangezogen.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie ARCHER 1050 als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, definiert.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dacomitinib zwischen beiden Behandlungsarmen (Hazard Ratio (HR): 0,76 [95%-Konfidenzintervall (KI): 0,58; 0,99]; p-Wert = 0,044). Im Median war das Gesamtüberleben im Interventionsarm gegenüber dem Kontrollarm um 7,3 Monate verlängert (34,1 vs. 26,8 Monate im Median).

Bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse zum Unterschied im Median des Gesamtüberlebens ist zu berücksichtigen, dass in den entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben in beiden Studienarmen eine hohe Anzahl an Zensierungen im Bereich des Medians auffällt. Daher ergeben sich relevante Unsicherheiten bei der Interpretation der Ergebnisse zum Gesamtüberleben. Die Ergebnisse zeigen einen statistisch signifikanten Effekt, dessen Ausmaß sich aufgrund der Unsicherheiten aber nicht abschließend bewerten lässt. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass sich die Kaplan-Meier-Kurven bei Monat zwölf schneiden.

### Morbidität

#### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Das progressionsfreie Überleben war in der Studie ARCHER 1050 der primäre Endpunkt und definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression (festgestellt durch ein verblindetes, unabhängiges, radiologisches Komitee (IRC) anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.

Das PFS war im Interventionsarm gegenüber dem Kontrollarm statistisch signifikant um 5,5 Monate im Median verlängert (14,7 vs. 9,2 Monate im Median; HR: 0,59 [95%-KI: 0,47; 0,74];  $p < 0,0001$ ).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Für die Interpretation der PFS-Ergebnisse werden die vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Daten zur Morbidität und zur



gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind diesbezüglich potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird.

Die vorliegenden Daten aus der Studie ARCHER 1050 zeigen insgesamt einen nachteiligen Effekt von Dacomitinib gegenüber Gefitinib bezüglich der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Demnach war das verlängerte PFS unter Dacomitinib nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität oder Lebensqualität verbunden.

Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Dacomitinib statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens – radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien – mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist.

Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

### *Symptomatik*

Die Symptomatik wurde in der Studie ARCHER 1050 mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des lungenkrebspezifischen Zusatzmoduls QLQ-LC13 erhoben.

Die Erhebung erfolgte während der Behandlung regelmäßig (wöchentlich im ersten Behandlungszyklus, anschließend einmal monatlich), zum Behandlungsende sowie 28 bis 35 Tage nach Behandlungsende.

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Responderanalysen für die Zeit bis erstmaligen Verschlechterung und die Zeit bis zur einmalig bestätigten Verschlechterung vor.

Für die vorliegende Bewertung wird die Auswertung der Zeit bis zur einmalig bestätigten Verschlechterung der Symptomatik herangezogen (definiert als Anstieg des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert, der an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten gemessen wurde). Diese Auswertung war für einen Teil der betrachteten Skalen in der Studie präspezifiziert, für die übrigen Skalen wurde sie post-hoc durchgeführt.

Für die Endpunkte Schmerzen, Appetitlosigkeit, Diarrhö, wunder Mund, Dysphagie, periphere Neuropathie, Alopezie und sonstige Schmerzen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Dacomitinib gegenüber Gefitinib. Für alle weiteren vorgelegten Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Insgesamt zeigt sich durch eine Behandlung mit Dacomitinib ein deutlicher Nachteil bezüglich der Symptomatik gegenüber einer Behandlung mit Gefitinib.

### *Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)*

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D erhoben. Die Erhebung erfolgte während der Behandlung regelmäßig (wöchentlich im ersten Behandlungszyklus, anschließend einmal monatlich), zum Behandlungsende sowie 28 bis 35 Tage nach Behandlungsende.

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für die Zeit bis erstmaligen Verschlechterung und die Zeit bis zur einmalig bestätigten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte des VAS-Scores gegenüber dem Ausgangswert vor. Diese Responderanalysen waren in der Studie ARCHER 1050 nicht präspezifiziert.

In der Dossierbewertung des IQWiG wurden diese Responderanalysen nicht herangezogen, da die der Herleitung der Minimal important difference MID zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007<sup>8</sup>) vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt werde. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-PS und FACT-G Summenscore vom IQWiG als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet.

Anstelle der Responderanalysen wurden in der Dossierbewertung des IQWiG die Analysen von Mittelwertunterschieden herangezogen. Im Rahmen dieser Analysen zeigt sich für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen. Dabei werden die Auswertungen der Zeit bis zur erstmalig bestätigten Verschlechterung herangezogen.

Diese Responderanalysen zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zum Nachteil von Dacomitinib zwischen den Behandlungsarmen.

### Lebensqualität

Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie ARCHER 1050 die Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 eingesetzt.

Die Erhebung erfolgte während der Behandlung regelmäßig (wöchentlich im ersten Behandlungszyklus, anschließend einmal monatlich), zum Behandlungsende sowie 28 bis 35 Tage nach Behandlungsende.

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Responderanalysen für die Zeit bis erstmaligen Verschlechterung und die Zeit bis zur einmalig bestätigten Verschlechterung vor.

Für die vorliegende Bewertung wird die Auswertung der Zeit bis zur einmalig bestätigten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen (definiert als Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert, der an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten gemessen wurde).

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Dacomitinib gegenüber Gefitinib.

Für die Endpunkte körperliche Funktion und emotionale Funktion zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

---

<sup>8</sup> Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes 2007; 5: 70.

Insgesamt zeigt sich durch eine Behandlung mit Dacomitinib ein deutlicher Nachteil bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber einer Behandlung mit Gefitinib.

### Nebenwirkungen

#### *Unerwünschte Ereignisse (UE)*

Die Erhebung der UE erfolgte bis zum Beginn einer neuen Krebstherapie, jedoch maximal 28 bis 35 Tage nach Behandlungsende.

In ARCHER 1050 trat im Interventionsarm bei 99,6 % der Patientinnen ein unerwünschtes Ereignis auf, im Vergleichsarm waren es 98,2 % der Patientinnen.

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*

Die Erhebung der SUE erfolgte bis 28 Tage nach Behandlungsende.

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

#### *Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)*

Es zeigte sich hinsichtlich der schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad 3 oder 4 ein statistisch signifikanter deutlicher Nachteil von Dacomitinib.

#### *Abbruch wegen UE*

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund eines UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

#### *Spezifische UE*

Die Auswahl spezifischer UE erfolgte nach der Methodik des IQWiG anhand der in der Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz.

Es ergab sich für Dacomitinib ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Gefitinib hinsichtlich der spezifischen UE Rückenschmerzen und Brustkorbschmerz sowie des spezifischen schweren UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) Untersuchungen.

Demgegenüber zeigte sich für Dacomitinib ein statistisch signifikanter Nachteil gegenüber Gefitinib hinsichtlich der spezifischen UE Stomatitis, trockene Haut, Alopezie, Konjunktivitis, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Augenerkrankungen und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen sowie der spezifischen schweren UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) Diarrhöe, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und Paronychie. In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zu spezifischen UE überwiegen bei einer Behandlung mit Dacomitinib eindeutig nachteilige Effekte.

In der Kategorie Nebenwirkungen ist somit in der Gesamtschau ein relevanter Nachteil von Dacomitinib gegenüber Gefitinib festzustellen.

## Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dacomitinib liegen aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie ARCHER 1050 Ergebnisse im Vergleich zu Gefitinib zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand), Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigen die vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Dacomitinib gegenüber Gefitinib. Aufgrund einer hohen Anzahl an Zensierungen der Kaplan-Meier-Kurven im Bereich des Medians ergeben sich jedoch relevante Unsicherheiten bei der Interpretation der Ergebnisse zum Gesamtüberleben, sodass sich das Ausmaß dieses Effekts nicht abschließend bewerten lässt. Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass sich die Kaplan-Meier-Kurven schneiden.

Dem Vorteil beim Endpunkt Gesamtüberleben stehen in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie bei den Nebenwirkungen eine Reihe von nachteiligen Effekten gegenüber.

So ergeben die Ergebnisse zur Kategorie Morbidität bezüglich der Symptomatik ausschließlich negative Effekte durch die Behandlung mit Dacomitinib verglichen mit Gefitinib. Diese zeigen sich bei den patientenberichteten Symptomen Schmerzen, Appetitlosigkeit, Diarrhö, wunde Mund, Dysphagie, periphere Neuropathie, Alopezie und sonstige Schmerzen. Insgesamt zeigt sich ein deutlicher Nachteil bezüglich der Symptomatik. Auch für den Endpunkt allgemeiner Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) ergibt sich ein nachteiliger Effekt von Dacomitinib gegenüber Gefitinib.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich ebenfalls ausschließlich nachteilige Effekte der Behandlung mit Dacomitinib, welche für die patientenberichteten Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion beobachtet wurden. Auch in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich daher ein deutlicher Nachteil von Dacomitinib gegenüber Gefitinib.

Bei den Nebenwirkungen ist hinsichtlich des Endpunkts schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4) ein deutlicher Nachteil von Dacomitinib im Vergleich zu Gefitinib festzustellen. Keine Unterschiede zeigen sich für die Endpunkte schwerwiegende UE und Abbruch wegen UE. Bei den spezifischen UE überwiegen dagegen eindeutig nachteilige Effekte. In der Kategorie Nebenwirkungen sind somit insgesamt relevante nachteilige Effekte von Dacomitinib gegenüber Gefitinib festzustellen.

In der Gesamtbetrachtung stehen dem positiven Effekt von Dacomitinib im Gesamtüberleben, dessen Ausmaß sich nicht abschließend bewerten lässt, eine Vielzahl, teils deutlicher nachteiliger Effekte gegenüber. Diese zeigen sich übergreifend in den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen. Der G-BA kommt daher in einer Abwägungsentscheidung zu dem Ergebnis, dass die negativen Effekte von Dacomitinib den positiven Effekt im Gesamtüberleben aufwiegen. Somit wird festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Dacomitinib gegenüber Gefitinib in der Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19 nicht belegt ist.

- b) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19:

Für die Behandlung erwachsener Patienten mit Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19 ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19 wurden keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Dacomitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. In der vorgelegten Studie ARCHER 1050 wurden ausschließlich Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19 untersucht.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Vizimpro® mit dem Wirkstoff Dacomitinib. Dacomitinib als Monotherapie wird angewendet für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor, epidermal growth factor receptor, EGFR).

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden folgende Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19  
b) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19

Zu Patientengruppe a)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt vom G-BA bestimmt:

Afatinib oder Gefitinib oder Erlotinib oder Osimertinib

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie ARCHER 1050 vor, in der Dacomitinib mit Gefitinib verglichen wird. In ARCHER 1050 wurden erwachsene Patienten ohne Vorbehandlung für das fortgeschrittene oder metastasierte NSCLC mit den EGFR-Mutationen L858R oder del 19 eingeschlossen.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigten die vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Dacomitinib gegenüber Gefitinib, dessen Ausmaß nicht abschließend bewertet werden kann.

Die Ergebnisse in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigten übergreifend ausschließlich zahlreiche nachteilige Effekte einer Behandlung mit Dacomitinib.

Bei den Nebenwirkungen ist hinsichtlich des Endpunkts schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4) ein deutlicher Nachteil von Dacomitinib im Vergleich zu Gefitinib festzustellen. Keine Unterschiede zeigen sich für die Endpunkte schwerwiegende UE und

Abbruch wegen UE. Bei den spezifischen UE überwiegen dagegen eindeutig nachteilige Effekte. In der Kategorie Nebenwirkungen sind somit insgesamt relevante nachteilige Effekte von Dacomitinib gegenüber Gefitinib festzustellen.

In der Gesamtbetrachtung stehen dem positiven Effekt von Dacomitinib im Gesamtüberleben, dessen Ausmaß sich nicht abschließend bewerten lässt, eine Vielzahl, teils deutlicher nachteiliger Effekte gegenüber. Der G-BA kommt daher in einer Abwägungsentscheidung zu dem Ergebnis, dass die negativen Effekte von Dacomitinib den positiven Effekt im Gesamtüberleben aufwiegen. Somit wird festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Dacomitinib gegenüber Gefitinib in der Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19 nicht belegt ist.

#### Zu Patientengruppe b)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt vom G-BA bestimmt:

eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der aktivierenden EGFR-Mutation unter Auswahl von:

- Afatinib, Gefitinib, Erlotinib, Osimertinib
- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)
- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)
- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

und

- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung).

Für Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19 wurden keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Dacomitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. In der vorgelegten Studie ARCHER 1050 wurden ausschließlich Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19 untersucht.

Für die Behandlung erwachsener Patienten mit Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19 ist ein Zusatznutzen somit nicht belegt.

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

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der zuletzt getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen zu ermöglichen (Pembrolizumab: 19. September 2019, Osimertinib: 17. Januar 2019, Atezolizumab, 16. März 2018; Nivolumab, 20. Oktober 2016; Osimertinib, 15. September 2016) wird vom G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen verwendet:

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Für die Anzahl der deutschen Patienten mit Lungenkarzinom wird die Inzidenz für 2019 mit 56 979 Patienten aus dem zurückliegenden Beschluss zu Pembrolizumab (Beschluss vom 19. September 2019) als Grundlage für die Berechnungen herangezogen.

Über acht Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC liegt bei ungefähr 80,3 bis 82 %.<sup>9</sup>
2. Davon befinden sich 61,6 bis 66,1 % der Patienten im Stadium IIIB / IV.<sup>9</sup>
3. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 bis 78,5 % der Fälle durchgeführt.<sup>10</sup>
4. Der Anteil von aktivierenden EGFR-Mutationen liegt bei ungefähr 4,9 bis 10,3 %.<sup>9</sup>
5. Patientengruppe a: Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19: Summe der Anteile aus L858R (23,7 bis 27,3 % ) und del 19 (61,3 % bis 61,9 % ) = ca. 86 % bis 89 %<sup>6,7</sup>
6. Patientengruppe b: Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19 = 11 % bis 14 %
- 7 Anteil der GKV-Patienten: 85,9%<sup>11</sup>

Daraus ergeben sich für

- Patientengruppe a: Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19: 790 bis 1910 Patienten
- Patientengruppe b: Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit seltenen aktivierenden EGFR-Mutationen: 100 bis 300 Patienten

Gegenüber dem Beschluss zu Osimertinib vom 17. Januar 2019 sind hierbei die Anteilswerte zu den Rechenschritten 5. und 6. abweichend angegeben. Dem liegt maßgeblich zugrunde, dass die vorliegenden Angaben zu den jeweiligen Anteilswerten unter zusätzlicher Berücksichtigung einer aktuellen Quelle<sup>7</sup> erfolgte.

<sup>9</sup> Beschluss zu Osimertinib vom 17.01.2019

<sup>10</sup> Beschluss zu Pembrolizumab vom 03.08.2017

<sup>11</sup> Beschluss zu Pembrolizumab vom 19.09.2019

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Vizimpro® (Wirkstoff: Dacomitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. August 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/vizimpro-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/vizimpro-epar-product-information_de.pdf)

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

Wird die Anwendung von Dacomitinib in Betracht gezogen, muss der EGFR-Mutationsstatus mittels eines validierten Testverfahrens bestimmt werden.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Oktober 2019).

Die Grundlage für die Kostenangabe bildet die in der Fachinformation für Vizimpro® (Stand: April 2019) empfohlene Dosierung für die Behandlung mit Dacomitinib.

Laut Fachinformation (Cisplatin Accord (Stand: 04/2015)) wird Cisplatin je nach Kombinationspartner unterschiedlich dosiert. Den Fachinformationen der Kombinationspartner entsprechend beträgt die Einzeldosis von Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin oder Gemcitabin 75 - 100 mg/m<sup>2</sup>, in Kombination mit Docetaxel oder Pemetrexed 75 mg/m<sup>2</sup> und in Kombination mit Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup>.

Für Carboplatin wird eine Zyklusdauer von 3 Wochen zugrunde gelegt. Für die Anwendung von Carboplatin in der Off-Label-Indikation „Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC“ wird in Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie als Dosierung angegeben: bis 500 mg/m<sup>2</sup> bzw. AUC 6.0 (Area Under the Curve). Für die Anwendung von Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel wird laut Fachinformation ebenfalls auf eine Dosierung von AUC 6.0 abgestellt.

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

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				



Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Dacomitinib	1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19:				
Afatinib	1 x täglich	365	1	365
Erlotinib	1 x täglich	365	1	365
Gefitinib	1 x täglich	365	1	365
Osimertinib	1 x täglich	365	1	365
b) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19:				
<i>Afatinib, Gefitinib, Erlotinib, Osimertinib</i>				
Afatinib	1 x täglich	365	1	365
Erlotinib	1 x täglich	365	1	365
Gefitinib	1 x täglich	365	1	365
Osimertinib	1 x täglich	365	1	365
<i>Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	2	34
+ Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	2	34
+ Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
<i>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</i>				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	3	51
<i>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung)</i>				
Gemcitabin	3 x pro 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	3	39
Vinorelbin	1 x pro 7-Tage-Zyklus	52 Zyklen	1	52

Verbrauch:

Die Körperoberfläche wird mittels der Du Bois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 77,0 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m laut Mikrozensus 2017 = 1,90 m<sup>2</sup> (Rechnen mit 2 Nachkommastellen) errechnet. Unterschiede zwischen Frauen und Männern waren aufgrund des Anwendungsgebietes nicht zu berücksichtigen.<sup>12</sup>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Dacomitinib	45 mg	45 mg	1 x 45 mg	365	365 x 45 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
a) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19:					
<i>Afatinib oder Gefitinib oder Erlotinib oder Osimertinib</i>					
Afatinib	40 mg	40 mg	1 x 40 mg bzw.	365	365 x 40 mg

<sup>12</sup>

[https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse/5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse/5239003179004.pdf?__blob=publicationFile)

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Erlotinib	150 mg	150 mg	1 x 150 mg	365	365 x 150 mg
Gefitinib	250 mg	250 mg	1 x 250 mg	365	365 x 250 mg
Osimertinib	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	365	365 x 80 mg
b) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19:					
<i>Afatinib, Gefitinib, Erlotinib, Osimertinib</i>					
Afatinib	40 mg	40 mg	1 x 40 mg bzw.	365	365 x 40 mg
Erlotinib	150 mg	150 mg	1 x 150 mg	365	365 x 150 mg
Gefitinib	250 mg	250 mg	1 x 250 mg	365	365 x 250 mg
Osimertinib	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	365	365 x 80 mg
<i>Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>					
Cisplatin	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	17	17 x 100 mg + 17 x 50 mg
	80 mg/m <sup>2</sup> = 152 mg	152 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	17	17 x 100 mg + 17 x 50 mg + 17 x 10 mg
	100 mg/m <sup>2</sup> = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	17	34 x 100 mg
Carboplatin	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 1 x 450 mg	17	17 x 600 mg + 17 x 450 mg
+ Vinorelbin	25 mg/m <sup>2</sup> = 47,5 mg	47,5 mg	1 x 50 mg	34	34 x 50 mg
	30 mg/m <sup>2</sup> = 57 mg	57 mg	1 x 50 mg + 1 x 10 mg	34	34 x 50 mg + 34 x 10 mg
+ Gemcitabin	1250 mg/m <sup>2</sup> = 2375 mg	2375 mg	1 x 2000 mg + 2 x 200 mg	34	34 x 2000 mg + 68 x 200 mg
+ Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 160 mg	17	17 x 160 mg
+ Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> = 332,5 mg	332,5 mg	2 x 100 mg + 1 x 150 mg	17	34 x 100 mg + 17 x 150 mg
+ Pemetrexed	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	17	34 x 500 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<i>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</i>					
Carboplatin	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 1 x 450 mg	17	17 x 600 mg + 17 x 450 mg
+ nab-Paclitaxel	100 mg/m <sup>2</sup> = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	51	102 x 100 mg
<i>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung)</i>					
Gemcitabin	1000 mg/m <sup>2</sup> = 1900 mg	1900 mg	1 x 2000 mg	39	39 x 2000 mg
Vinorelbin	25 mg/m <sup>2</sup> = 47,5 mg	47,5 mg	1 x 50 mg	52	52 x 50 mg -
	30 mg/m <sup>2</sup> = 57 mg	57 mg	1 x 50 mg + 1 x 10 mg	52	52 x 50 mg + 52 x 10 mg

#### Kosten:

#### **Kosten der Arzneimittel:**

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

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Dacomitinib 45 mg	30 FTA	4.819,17€	1,77 €	271,95 €	4.545,45 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Afatinib 40 mg	28 FTA	2.514,93 €	1,77 €	140,35	2.372,81 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
				€	
Carboplatin 600 mg	1 ILK	300,51 €	1,77 €	13,74 €	285,00 €
Carboplatin 450 mg	1 ILK	227,91 €	1,77 €	10,29 €	215,85 €
Cisplatin 100 mg	1 ILK	76,26 €	1,77 €	3,10 €	71,39 €
Cisplatin 50 mg	1 ILK	47,37 €	1,77 €	1,73 €	43,87 €
Cisplatin 10 mg	1 ILK	17,20 €	1,77 €	0,30 €	15,13 €
Docetaxel 160 mg	1 ILK	1.397,30 €	1,77 €	175,44 €	1.220,09 €
Erlotinib 150 mg	30 FTA	2.887,67 €	1,77 €	161,64 €	2.724,26 €
Gefitinib 250 mg	30 FTA	1.587,48 €	1,77 €	74,90 €	1.510,81 €
Gemcitabin 2.000 mg	1 ILK	193,90 €	1,77 €	8,68 €	183,45 €
Gemcitabin 200 mg	1 ILK	28,51 €	1,77 €	0,83 €	25,91 €
nab-Paclitaxel	1 DFL	429,03 €	1,77 €	23,15 €	404,11 €
Osimertinib	30 FTA	6.155,86 €	1,77 €	348,29 €	5.805,80 €
Paclitaxel 100 mg	1 ILK	360,21 €	1,77 €	16,57 €	341,87 €
Paclitaxel 150 mg	1 ILK	535,25 €	1,77 €	24,88 €	508,60 €
Pemetrexed	1 PIK	2.533,24 €	1,77 €	558,64 €	1.972,83 €
Vinorelbin 50 mg	10 ILK	1.424,23 €	1,77 €	67,07 €	1.355,39 €
Vinorelbin 10 mg	10 ILK	293,68 €	1,77 €	13,42 €	278,49 €
Abkürzungen: DFL = Durchstechflasche; FTA = Filmtabletten; ILK = Infusionslösungskonzentrat; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats					

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2019

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel unterliegen den Regelungen zur Verordnungsfähigkeit von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln (so genannte OTC-

Arzneimittel) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung. Diese Arzneimittel unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung, sondern gemäß § 129 Absatz 5a SGB V gilt bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 SGB V ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelpreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte <sup>13</sup>	Kosten pro Leistung <sup>14</sup>	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
<b>Cisplatin</b>				
<b>Antiemetische Behandlung</b>				
In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.				
<b>Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag</b>				
10 x 500 ml: 106,22 €	91,10 € (5,31 €; 9,81 €)	9,11 €	17	154,87 €
<b>Hydrisierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag</b>				
10 x 1 000 ml: 35,47 €	32,58 € (1,77 €; 1,12 €)	9,77 € - 15,12 €	17	166,16 € - 257,06 €
10 x 500 ml: 22,72 €	20,89 € (1,14 €; 0,69 €)			
<b>Pemetrexed</b>				
<b>Prämedikation: Dexamethason 2 x 4 mg/Tag, oral</b>				
100 x 4 mg: 79,21 € (FB)	72,04 € (1,77 €; 5,40 €)	1,44 €	51	73,48 €
<b>Folsäure: 350 - 1 000 µg/Tag<sup>15</sup>, oral</b>				
100 x 400 µg: 15,55 €	12,63 € (0,78 €; 2,14 €)	0,13 € - 0,25 €	365	46,10 € - 92,20 €
<b>Vitamin B12: 1 000 µg/Tag, i.m.</b>				
10 x 1 000 µg: 7,40 € (FB)	6,71 € (0,37 €; 0,32 €)	0,67 €	6	4,03 €
<b>Paclitaxel</b>				
<b>Prämedikation: Dexamethason 2 x 20 mg/Tag, oral</b>				
20 x 20 mg: 53,75 € (FB)	51,98 € (1,77 €; 0,00 €)	5,20 €	17	88,37 €
<b>Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG, i.v.</b>				
5 x 4 mg:	14,82 €	5,93 € <sup>16</sup>	17	100,78 €

<sup>13</sup> §130 SGB V und § 130a SGB V

<sup>14</sup> Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für den Verbrauch pro Behandlungstag

<sup>15</sup> Die Kostenberechnung für Folsäure erfolgt aufgrund der Einzeldosis von 400 µg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosisspanne von 400 - 800 µg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation eine Dosisspanne von 350 - 1000 µg angegeben ist.

<sup>16</sup> Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg).

Quelle: Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018:

[https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile)

18,56 €	(1,77€, 1,97 €)			
Ranitidin: 50 mg/Tag, i.v.				
5 x 50 mg: 15,02 €	13,06 € (1,77€, 0,19 €)	2,61 €	17	44,40 €

### Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### **3. Bürokratiekosten**

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

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. November 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Februar 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 26. April 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Dacomitinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 26. April 2019 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Dacomitinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Juli 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche

Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 9. September 2019 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Oktober 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Oktober 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	7. November 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	12. Februar 2019	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. September 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. September 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. September 2019 2. Oktober 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Oktober 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Oktober 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. Oktober 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken