

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Dacomitinib (Vizimpro<sup>®</sup>)*

**PFIZER PHARMA GmbH**  
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers  
**Pfizer Europe MA EEIG**

## **Modul 1**

**Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier**

Stand: 26.04.2019

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	29
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	33
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	41

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für den 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) .....	16
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	33
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	34
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	35
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	35
Tabelle 1-17: Dosisanpassungen und Behandlung bei Nebenwirkungen von Vizimpro.....	41

## **Abbildungsverzeichnis**

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Akt/ AKT	Serin/Threonin spezifische Proteinkinase ( <i>serine/threonine-specific protein kinase</i> ) Die Abkürzung Akt verweist nicht auf die Funktion, sondern war eine temporäre Klassifizierungsbezeichnung für eine Maus, welche ein spontanes Thymuslymphom entwickelte. Der Buchstabe „t“ steht für Thymom und wurde hinzugefügt als ein transformierender Retrovirus aus einem Ak-Stamm isoliert werden konnte. Daher wurden die später identifizierten menschlichen Analoga ebenso bezeichnet.
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat ( <i>Adenosine Triphosphate</i> )
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
del19	Exon-19-Deletion
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor ( <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> )
EMA	Europäische Arzneimittelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
EORTC QLQ-C30	Fragebogen zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität von der <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
EORTC QLQ-LC13	Fragebogen zur Erhebung der Lungenkarzinom-spezifischen Lebensqualität von der <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
EQ-5D VAS	<i>European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions Visual Analog Scale</i>
ErbB	ErbB-Protein
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER1 (HER2, HER3, HER4)	HER1-Protein, bzw. 2,3,4
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
KI	Konfidenzintervall
L858R	Leucin in Kodon 858

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
LS-MD	<i>Least Squares Mean Difference</i>
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase ( <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i> )
MMRM	<i>Mixed Models for Repeated Measurement</i>
n. e.	Nicht auswertbar ( <i>not evaluable</i> )
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom ( <i>Non-Small Cell Lung Cancer</i> )
OS	Gesamtüberleben ( <i>Overall survival</i> )
PFS	Progressionsfreies Überleben ( <i>Progression Free Survival</i> )
PI3K	Phosphatidyl-Inositol-3'-kinase
PT	<i>Preferred Term</i>
RMP	Risiko-Management-Plan ( <i>Risk Management Plan</i> )
SOC	<i>System Organ Class</i>
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T790M	Thr790Met
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor/ Tyrosinkinase-Inhibitoren
UE	Unerwünschtes Ereignis
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor ( <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> )
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	PFIZER PHARMA GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG
<b>Anschrift:</b>	Linkstr. 10, 10785 Berlin

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

<b>Name:</b>	Friedhelm Leverkus
<b>Position:</b>	Director Health Technology Assessment and Outcomes Research
<b>Adresse:</b>	PFIZER PHARMA GmbH Linkstr. 10, 10785 Berlin
<b>Telefon:</b>	Tel: +49 (0)30 55 00 55 – 52 35 7
<b>Fax:</b>	Fax: +49 (0)30 55 00 54 – 52 45 9
<b>E-Mail:</b>	friedhelm.leverkus@pfizer.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Pfizer Europe MA EEIG	PFIZER PHARMA GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG
<b>Anschrift:</b>	Boulevard de la Plaine 17 1050 Brüssel Belgien	Linkstr. 10, 10785 Berlin

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Dacomitinib
<b>Handelsname:</b>	Vizimpro®
<b>ATC-Code:</b>	L01XE47

*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)*

Dacomitinib ist ein niedermolekularer Chinazolin-basierter, irreversibler, potenter und hoch selektiver pan-EGFR-Inhibitor.

Neben der hochselektiven und langanhaltenden EGFR-Inhibition (HER1) weist Dacomitinib eine hohe Affinität für die epidermalen Wachstumsfaktorrezeptoren HER2/HER4 auf. Innerhalb der Tyrosinkinase zeigt Dacomitinib eine gezielte kovalente Interaktion mit einem ungebundenen Cysteinrest innerhalb der ATP-Bindungstasche der ErbB-Familie. Durch diese kovalente und irreversible Inhibition der Tyrosinkinase wird die Autophosphorylierung blockiert und die zugehörigen Signalwege (u. a. PI3K/ Akt, MAPK) inaktiviert. Folglich kommt es zur Hemmung der Proliferation, der Angiogenese und des Zellüberlebens sowie zum Arrest in der G0- und der G1-Phase des Zellzyklus, wodurch die Apoptose der Zellen induziert wird.

Der Wirkmechanismus von Dacomitinib ist nicht mit dem herkömmlicher Chemotherapien gleichzusetzen, welche unselektiv in Zellteilungs- und Stoffwechselfvorgänge eingreifen.

Auch der Antikörper Bevacizumab zeigt keine direkte Wirkung am EGFR-Rezeptor, sondern verhindert durch Hemmung des VEGF die Tumor-Angiogenese und wird in Kombination mit Erlotinib verabreicht.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dacomitinib gehört wie Afatinib zu den EGFR-TKIs der 2. Generation, welche eine potentere Wirksamkeit bei del19/L858R mutierten Zellen als TKI der 1. Generation (Erlotinib, Gefitinib) aufweisen und sich durch eine kovalente, irreversible und langanhaltendere Bindung sowie durch die simultane Inhibierung weiterer Mitglieder der ErbB-Familie unterscheiden. Der Wirkstoff Osimertinib, ein TKI der 3. Generation, besitzt zudem eine spezifische Aktivität und Zulassung gegenüber der T790M-Mutation.

### 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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Vizimpro als Monotherapie wird angewendet für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ( <i>non-small cell lung cancer</i> , NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor, <i>epidermal growth factor receptor</i> , EGFR).	02.04.2019	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Patientenpopulation a): Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19	Afatinib oder Erlotinib oder <u>Gefitinib</u>
A	Patientenpopulation b): Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	Patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der aktivierenden EGFR-Mutation unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Afatinib, Gefitinib, Erlotinib,</li> <li>• Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)</li> <li>• Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerations-zytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)</li> <li>• Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</li> </ul> und <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG <i>Performance-Status</i> 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinations-behandlung).</li> </ul>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV wurde seitens der PFIZER PHARMA GmbH in Anspruch genommen und fand am 08. November 2017 mit der Vorgangsnummer 2017-B-191 in der Geschäftsstelle des G-BA statt.

Hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie kam der G-BA zu folgendem Ergebnis, welches er mit dem Schreiben vom 08. Februar 2018 an die PFIZER PHARMA GmbH in der finalen Fassung der Niederschrift zum Beratungsgespräch übermittelte:

*„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dacomitinib zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit EGFR-aktivierenden Mutationen ist:*

- *Afatinib oder Erlotinib oder Gefitinib*

Die PFIZER PHARMA GmbH stimmt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu und legt den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Dacomitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Gefitinib dar.

Allerdings legte der G-BA im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Osimertinib (Vorgangsnummer: 2018-07-15-D-369) eine differenzierte ZVT unter Berücksichtigung des Vorliegens unterschiedlicher aktivierender EGFR-Mutationstypen fest. Die angepasste ZVT lautet wie folgt:

*a) Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19:*

- *Afatinib oder Erlotinib oder Gefitinib*

*b) Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19 (außer de novo T790M): eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der aktivierenden EGFR-Mutation unter Auswahl von:*

- *Afatinib, Gefitinib, Erlotinib,*
- *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)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- *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).*

## 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)*

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Dacomitinib in der Patientenpopulation a) (Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19, die eine Erstlinienbehandlung erhalten.) erfolgt anhand der ARCHER 1050-Studie, einer randomisierten, offenen, klinischen Phase-III-Studie, unter Berücksichtigung der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen mittels patientenrelevanter Endpunkte.

Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten

- Mortalität
  - Gesamtüberleben (OS)
- Morbidität
  - Progressionsfreies Überleben (PFS)
  - Bewertung der krankheitsbedingten Symptomatik anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30
  - Bewertung der lungenkrebspezifischen Symptomatik anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13
  - Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - Bewertung der krankheitsspezifischen Lebensqualität anhand der Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Unerwünschte Ereignisse mit einem *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) Grad  $\geq 3$
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
  - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
- Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von  $\geq 15$  %
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von  $\geq 2$  %
- Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad  $\geq 3$  nach SOC und PT mit einer Inzidenz von  $\geq 5$  %
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT mit einer Inzidenz von  $\geq 2$  %

sind in Tabelle 1-8 dargestellt und begründen das Ausmaß des Zusatznutzens von Dacomitinib. Die Ableitung des Zusatznutzen im Bereich der unerwünschten Ereignisse erfolgte auf Basis der Ergebnisse auf SOC-Ebene. Die Ergebnisse für die einzelnen PTs, die auch die definierten Inzidenzen überschreiten, werden dargestellt, um aufzuzeigen, auf welche PTs die Ergebnisse in den übergeordneten SOC vor allem zurückzuführen sind.

Für die Patientenpopulation b) (Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19, die eine Erstlinienbehandlung erhalten.) konnte keine geeignete Studie identifiziert werden, in der das zu bewertende Arzneimittel Dacomitinib bei anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19 untersucht wurde.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für den 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

<b>Endpunkt</b>	<b>Dacomitinib vs. Gefitinib Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert</b>	<b>Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit</b>
<b>Mortalität</b>		
OS	HR: 0,760 [0,582; 0,993]; p = 0,0438	<b>Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis</b>
<b>Morbidität</b>		
PFS – 1. Datenschnitt (29.07.2016)	HR: 0,589 [0,469; 0,739]; p < 0,0001	<b>Zusatznutzen, Ausmaß erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis</b>
<b>Krankheitsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-C30)</b>		
<b>Müdigkeit/ Fatigue</b>		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 0,924 [0,730; 1,169]; p = 0,4903	
MMRM-Analyse	LS-MD: -1,22 [-10,469; 8,026]; p = 0,795	
<b>Übelkeit/ Erbrechen</b>		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,410 [1,079; 1,842]; p = 0,0104	
MMRM-Analyse	LS-MD: 0,26 [-4,130; 4,646]; p = 0,908	
<b>Schmerzen</b>		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,271 [0,998; 1,617]; p = 0,0433	
MMRM-Analyse	LS-MD: 1,68 [-7,661; 11,012]; p = 0,724	
<b>Dyspnoe</b>		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,017 [0,755; 1,369]; p = 0,9126	
MMRM-Analyse	LS-MD: -0,82 [-9,668; 8,025]; p = 0,855	
<b>Schlaflosigkeit</b>		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,029 [0,786; 1,345]; p = 0,8337	
MMRM-Analyse	LS-MD: 0,83 [-7,613; 9,273]; p = 0,847	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunkt</b>	<b>Dacomitinib vs. Gefitinib Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert</b>	<b>Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit</b>
<i>Appetitlosigkeit</i>		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,448 [1,129; 1,858]; p = 0,0027	
MMRM-Analyse	LS-MD: 1,48 [-7,136; 10,101]; p = 0,735	
<i>Obstipation</i>		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,076 [0,806; 1,437]; p = 0,6137	
MMRM-Analyse	LS-MD: 0,16 [-8,584; 8,905]; p = 0,971	
<i>Diarrhö</i>		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 2,340 [1,881; 2,912]; p < 0,0001	
MMRM-Analyse	LS-MD: 12,10 [3,499; 20,711]; p = 0,006 Hedges'g: 0,26 [0,075; 0,448]	
<i>Finanzielle Schwierigkeiten</i>		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 0,931 [0,688; 1,259]; p = 0,6378	
MMRM-Analyse	LS-MD: 2,05 [-7,550; 11,648]; p = 0,675	
<b><i>Lungenkrebspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13</i></b>		
<i>Dyspnoe</i>		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 0,866 [0,677; 1,107]; p = 0,2320	
MMRM-Analyse	LS-MD: -1,31 [-10,006; 7,382]; p = 0,767	
<i>Husten</i>		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 0,737 [0,537; 1,010]; p = 0,0550	
MMRM-Analyse	LS-MD: -2,69 [-11,543; 6,162]; p = 0,551	
<i>Hämoptyse (Bluthusten)</i>		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,086 [0,710; 1,662]; p = 0,7016	
MMRM-Analyse	LS-MD: -0,10 [-2,319; 2,113]; p = 0,927	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunkt</b>	<b>Dacomitinib vs. Gefitinib Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert</b>	<b>Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit</b>
<i>Wunder Mund</i>		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 2,563 [2,033; 3,231]; p < 0,0001	
MMRM-Analyse	LS-MD: 5,98 [-2,233; 14,194]; p = 0,153	
<i>Dysphagie</i>		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 2,218 [1,711; 2,876]; p < 0,0001	
MMRM-Analyse	LS-MD: 2,35 [-2,044; 6,750]; p = 0,293	
<i>Periphere Neuropathie</i>		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,982 [1,548; 2,538]; p < 0,0001	
MMRM-Analyse	LS-MD: 4,73 [-4,283; 13,736]; p = 0,303	
<i>Alopezie</i>		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,552 [1,212; 1,988]; p = 0,0003	
MMRM-Analyse	LS-MD: 0,91 [-3,765; 5,584]; p = 0,702	
<i>Brustschmerzen</i>		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 0,796 [0,579; 1,094]; p = 0,1507	
MMRM-Analyse	LS-MD: -0,84 [-5,457; 3,773]; p = 0,720	
<i>Schmerzen in Arm/ Schulter</i>		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,074 [0,810; 1,426]; p = 0,6143	
MMRM-Analyse	LS-MD: -5,45 [-10,233; -0,658]; p = 0,026	
<i>Sonstige Schmerzen</i>		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,526 [1,173; 1,987]; p = 0,0011	
MMRM-Analyse	LS-MD: 1,06 [-8,604; 10,716]; p = 0,830	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Dacomitinib vs. Gefitinib Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</i>		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,338 [1,053; 1,700]; p = 0,0132	
MMRM-Analyse	LS-MD: -0,88 [-5,938; 4,178]; p = 0,733	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30</i>		
<i>Globaler Gesundheitsstatus</i>		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,529 [1,191; 1,964]; p = 0,0006	
MMRM-Analyse	LS-MD: 2,62 [-11,952; 6,704]; p = 0,581	
<i>Körperliche Funktion</i>		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,211 [0,927; 1,580]; p = 0,1531	
MMRM-Analyse	LS-MD: 0,83 [-4,090; 5,743]; p = 0,741	
<i>Rollenfunktion</i>		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,273 [1,005; 1,612]; p = 0,0390	
MMRM-Analyse	LS-MD: 1,30 [-8,012; 10,621]; p = 0,783	
<i>Emotionale Funktion</i>		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,219 [0,909; 1,635]; p = 0,1788	
MMRM-Analyse	LS-MD: -3,14 [-7,787; 1,514]; p = 0,186	
<i>Kognitive Funktion</i>		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,207 [0,954; 1,526]; p = 0,1049	
MMRM-Analyse	LS-MD: 2,71 [-2,019; 7,435]; p = 0,261	
<i>Soziale Funktion</i>		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,251 [0,985; 1,590]; p = 0,0557	
MMRM-Analyse	LS-MD: -1,85 [-10,909; 7,202]; p = 0,688	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Dacomitinib vs. Gefitinib Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
<b>Nebenwirkungen</b>		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	HR: 1,203 [0,835; 1,735]; p = 0,3206	Zusatznutzen nicht belegt
UE CTCAE Grad $\geq$ 3	HR: 1,891 [1,459; 2,450]; p < 0,0001	<b>geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt</b>
UE, die zum Therapieabbruch führen	HR: 1,310 [0,812; 2,114]; p = 0,2661	Zusatznutzen nicht belegt
<i>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>		Zusatznutzen nicht belegt
UE mit einer Inzidenz von $\geq$ 15 %		
SOC: Insgesamt	HR: 1,404 [0,836; 2,358]; p = 0,1958	
<i>SOC: Augenerkrankungen</i>		<b>geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt</b>
UE mit einer Inzidenz von $\geq$ 15 %		
SOC: Insgesamt	HR: 2,025 [1,210; 3,390]; p = 0,0062	
<i>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>		<b>geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt</b>
UE mit einer Inzidenz von $\geq$ 15 %		
SOC: Insgesamt	HR: 2,699 [2,168; 3,359]; p < 0,0001	
PT: Diarrhö	HR: 3,124 [2,466; 3,957]; p < 0,0001	
PT: Stomatitis	HR: 3,402 [2,353; 4,920]; p < 0,0001	
PT: Übelkeit	HR: 0,874 [0,581; 1,314]; p = 0,5163	
SUE mit einer Inzidenz von $\geq$ 2 %		
SOC: Insgesamt	HR: 3,258 [1,069; 9,931]; p = 0,0280	
PT: Diarrhö	HR: 2,88*107 [0,000; n. e.]; p = 0,0280	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Dacomitinib vs. Gefitinib Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
UE nach CTCAE Grad $\geq 3$ mit einer Inzidenz von $\geq 5$ %		
SOC: Insgesamt	HR: 5,574 [2,482; 12,518]; p < 0,0001	
PT: Diarrhö	HR: 10,223 [2,388; 43,770]; p = 0,0001	
<i>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>		Zusatznutzen nicht belegt
UE mit einer Inzidenz von $\geq 15$ %		
SOC: Insgesamt	HR: 1,213 [0,930; 1,583]; p = 0,1506	
PT: Brustkorbschmerz	HR: 0,566 [0,334; 0,960]; p = 0,0323	
SUE mit einer Inzidenz von $\geq 2$ %		
SOC: Insgesamt	HR: 0,667 [0,302; 1,474]; p = 0,3137	
PT: Krankheitsprogression	HR: 0,580 [0,236; 1,425]; p = 0,2294	
UE nach CTCAE Grad $\geq 3$ mit einer Inzidenz von $\geq 5$ %		
SOC: Insgesamt	HR: 0,972 [0,521; 1,814]; p = 0,9294	
PT: Krankheitsprogression	HR: 0,561 [0,228; 1,380]; p = 0,2019	
UE, die zum Therapieabbruch führen mit einer Inzidenz von $\geq 2$ %		
SOC: Insgesamt	HR: 1,320 [0,430; 4,054]; p = 0,6260	
PT: Krankheitsprogression	HR: 5,227 [0,627; 43,567]; p = 0,0879	
<i>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>		<b>geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt</b>
UE mit einer Inzidenz von $\geq 15$ %		
SOC: Insgesamt	HR: 3,111 [2,421; 3,997]; p < 0,0001	
PT: Paronychie	HR: 5,878 [4,102; 8,421]; p < 0,0001	
PT: Konjunktivitis	HR: 4,869 [2,439; 9,719]; p < 0,0001	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Dacomitinib vs. Gefitinib Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit	
SUE mit einer Inzidenz von $\geq 2$ %			
SOC: Insgesamt	HR: 3,407 [1,258; 9,229]; p = 0,0105		
PT: Pneumonie	HR: 2,470 [0,479; 12,750]; p = 0,2641		
UE nach CTCAE Grad $\geq 3$ mit einer Inzidenz von $\geq 5$ %			
SOC: Insgesamt	HR: 4,182 [2,218; 7,886]; p < 0,0001		
PT: Paronychie	HR: 5,818 [1,704; 19,868]; p = 0,0014		
UE, die zum Therapieabbruch führen mit einer Inzidenz von $\geq 2$ %			
SOC: Insgesamt	HR: 9,466 [1,210; 74,030]; p = 0,0088		
PT: Pneumonie	HR: 4,914 [0,573; 42,115]; p = 0,1074		
<i>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>		Zusatznutzen nicht belegt	
UE mit einer Inzidenz von $\geq 15$ %			
SOC: Insgesamt	HR: 1,449 [1,086; 1,933]; p = 0,0110		
PT: Verminderter Appetit	HR: 1,285 [0,905; 1,824]; p = 0,1586		
SUE mit einer Inzidenz von $\geq 2$ %			
SOC: Insgesamt	HR: 1,400 [0,331; 5,926]; p = 0,6464		
UE nach CTCAE Grad $\geq 3$ mit einer Inzidenz von $\geq 5$ %			
SOC: Insgesamt	HR: 1,393 [0,706; 2,747]; p = 0,3365		
PT: Hypokaliämie	HR: 2,845 [0,916; 8,839]; p = 0,0585		
<i>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>		Zusatznutzen nicht belegt	
UE mit einer Inzidenz von $\geq 15$ %			
SOC: Insgesamt	HR: 0,806 [0,595; 1,093]; p = 0,1641		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Dacomitinib vs. Gefitinib Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
<i>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen - PT: Rückenschmerzen</i>		<b>Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt</b>
UE mit einer Inzidenz von $\geq 15$ %		
	PT: Rückenschmerzen HR: 0,410 [0,233; 0,723]; p = 0,0015	
<i>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</i>		Zusatznutzen nicht belegt
UE mit einer Inzidenz von $\geq 15$ %		
	SOC: Insgesamt HR: 1,140 [0,795; 1,633]; p = 0,4754	
SUE mit einer Inzidenz von $\geq 2$ %		
	SOC: Insgesamt HR: 0,325 [0,083; 1,273]; p = 0,0901	
<i>SOC: Psychiatrische Erkrankungen</i>		Zusatznutzen nicht belegt
UE mit einer Inzidenz von $\geq 15$ %		
	SOC: Insgesamt HR: 0,674 [0,431; 1,054]; p = 0,0820	
<i>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>		Zusatznutzen nicht belegt
UE mit einer Inzidenz von $\geq 15$ %		
	SOC: Insgesamt HR: 1,330 [1,018; 1,737]; p = 0,0352	
	PT: Husten HR: 0,939 [0,620; 1,422]; p = 0,7662	
SUE mit einer Inzidenz von $\geq 2$ %		
	SOC: Insgesamt HR: 1,544 [0,699; 3,409] p = 0,2787	
	PT: Pleuraerguss HR: 2,044 [0,395; 10,579]; p = 0,3840	
UE nach CTCAE Grad $\geq 3$ mit einer Inzidenz von $\geq 5$ %		
	SOC: Insgesamt HR: 1,514 [0,713; 3,216]; p = 0,2775	
UE, die zum Therapieabbruch führen mit einer Inzidenz von $\geq 2$ %		
	SOC: Insgesamt HR: 0,487 [0,166; 1,430]; p = 0,1812	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Dacomitinib vs. Gefitinib Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
<i>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>		<b>geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt</b>
UE mit einer Inzidenz von $\geq 15$ %		
SOC: Insgesamt	HR: 2,267 [1,826; 2,814]; p < 0,0001	
PT: Dermatitis akneiformis	HR: 2,500 [1,819; 3,436]; p < 0,0001	
PT: Trockene Haut	HR: 1,740 [1,160; 2,610]; p = 0,0066	
PT: Alopezie	HR: 2,023 [1,279; 3,201]; p = 0,0021	
PT: Pruritus	HR: 1,440 [0,916; 2,261]; p = 0,1116	
PT: Ausschlag	HR: 1,595 [0,963; 2,640]; p = 0,0665	
UE nach CTCAE Grad $\geq 3$ mit einer Inzidenz von $\geq 5$ %		
SOC: Insgesamt	HR: 14,465 [5,823; 35,935]; p < 0,0001	
PT: Dermatitis akneiformis	HR: 3,23*107 [0,000; n. e.]; p < 0,0001	
UE, die zum Therapieabbruch führen mit einer Inzidenz von $\geq 2$ %		
SOC: Insgesamt	HR: 8,12*107 [0,000; n. e.]; p = 0,0049	
<i>SOC: Untersuchungen</i>		
Da die PT in der SOC in ihrer medizinischen Genese sehr unterschiedlich sind, erfolgt in diesem Fall die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der Ergebnisse in den PT.		
<i>SOC: Untersuchungen – PT: Gewichtsabnahme</i>		<b>geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt</b>
UE mit einer Inzidenz von $\geq 15$ %		
PT: Gewichtsabnahme	HR: 1,802 [1,198; 2,712]; p = 0,0041	
<i>SOC: Untersuchungen – PT: Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht</i>		<b>Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt</b>
UE mit einer Inzidenz von $\geq 15$ %		
PT: Alanin- Aminotransferase (ALT) erhöht	HR: 0,421 [0,294; 0,602]; p < 0,0001	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Dacomitinib vs. Gefitinib Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
UE nach CTCAE Grad $\geq 3$ mit einer Inzidenz von $\geq 5$ %		
PT: Alanin- Aminotransferase (ALT) erhöht	HR: 0,092 [0,021; 0,395]; p < 0,0001	
SOC: Untersuchungen – PT: Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht		<b>Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt</b>
UE mit einer Inzidenz von $\geq 15$ %		
PT: Aspartat- Aminotransferase (AST) erhöht	HR: 0,441 [0,305; 0,638]; p < 0,0001	
<p>Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE; <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; EORTC QLQ-C30: Fragebogen zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität von der <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>; EORTC QLQ-LC13: Fragebogen zur Erhebung der Lungenkarzinom-spezifischen Lebensqualität von der <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i>-Fragebogens; HR: <i>Hazard Ratio</i>; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; LS-MD: <i>Least Squares Mean Difference</i>; MMRM: <i>Mixed Models for Repeated Measurement</i>; n. e.: Nicht auswertbar (<i>not evaluable</i>); PT: <i>Preferred Term</i>; SOC: <i>System Organ Class</i>; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>a: Analyse auf SOC-Ebene</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19	ja
A	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Dacomitinib gegenüber der ZVT Gefitinib bei der Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19 (Patientenpopulation a)), erfolgt unter Berücksichtigung von patientenrelevanten Endpunkten (siehe Tabelle 1-8).

In der Zielpopulation der erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit EGFR-Mutationen, die eine Erstlinienbehandlung erhalten, ist unter Berücksichtigung der fortbestehenden hohen Mortalität trotz Zulassung zielgerichteter TKI-Therapien, die statistisch signifikante Verlängerung des OS um mediane 7,3 Monate unter Dacomitinib besonders hervorzuheben. Diese entspricht gleichzeitig einer klinisch bedeutenden Reduktion des Mortalitätsrisikos um 24,0 % gegenüber Gefitinib, einem der

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

derzeitigen Therapiestandards. Folglich weist Dacomitinib eine bisher noch nicht erreichte Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber einem TKI auf.

Zudem zeigt Dacomitinib eine bessere Wirksamkeit hinsichtlich des PFS im Vergleich zur ZVT Gefitinib. Somit konnte eine Krankheitsprogression statistisch signifikant um 5,5 Monate hinausgezögert werden, wobei sich unter Dacomitinib eine Senkung des Risikos für eine Krankheitsprogression um 41,1 % ergab.

Hinsichtlich der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität waren Dacomitinib und Gefitinib unter Berücksichtigung der durchgeführten Analysen insgesamt vergleichbar. Zwar war unter Dacomitinib vereinzelt ein kurzfristiger Anstieg der Symptomatik bzw. eine kurzfristige Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufgrund von unmittelbar nach der Behandlung aufgetretenen UEs zu beobachten, jedoch konnten diese durch sukzessive Dosisreduktion und supportiver Behandlung gut kontrolliert werden. So ergaben sich über den zeitlichen Verlauf aller Studienvisiten (MMRM-Analyse) keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Symptomatik (EORTC QLQ-C30/ LC13), dem allgemeinen Gesundheitszustand (EQ-5D) sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30). Dabei ist hervorzuheben, dass trotz Dosisreduktionen beim OS und PFS weiterhin ein günstiger Verlauf zu verzeichnen war.

In Bezug auf die UEs war insbesondere ein erhöhtes Auftreten an vermehrt klassentypischen UEs, wie bspw. Diarrhö, festzustellen. Diese wiesen gemäß Kaplan-Meier-Kurven vor allem ein sehr frühzeitiges Auftreten nach Behandlungsbeginn unter Dacomitinib auf und waren zudem einer der Hauptgründe für den hohen Anteil (64,3 %) an permanenten Dosisreduktionen. Da diese Ereignisse unmittelbar mit Initiierung der Behandlung aufgetreten sind, spiegeln die Auswertungen maßgeblich die Gründe für eine Dosisreduktion wieder, jedoch nicht deren Entwicklung nach Dosisreduktion. So schreibt die Fachinformation von Dacomitinib genaue Handlungsanweisungen für eine mögliche sukzessive Dosisreduktion vor und legt zudem eine Behandlungsempfehlung sowie ein gesondertes Dosisreduktionsschema für einige spezifisch auftretende UEs dar.

Die Effektivität der beschriebenen Dosisadjustierungen kann im Rahmen der ARCHER 1050-Studie bei Betrachtung des Auftretens an UEs nach durchgeführter Dosisreduktion beobachtet werden. So zeigte sich unabhängig vom Schweregrad ein Rückgang der Inzidenz nach permanenter Dosisreduktion, wie z. B. bei einer Diarrhö (jegliches UE: 89,7 % vorher vs. 2,7 % nachher; CTCAE Grad  $\geq$  3: 11,6 % vorher vs. 0,7 % nachher), einer Dermatitis akneiformis (jegliches UE: 54,1 % vorher vs. 0,7 % nachher; CTCAE Grad  $\geq$  3: 17,1 % vorher vs. 2,7 % nachher) oder einer Paronychie (jegliches UE: 61,0 % vorher vs. 14,4 % nachher; CTCAE Grad  $\geq$  3: 9,6 % vorher vs. 2,1 % nachher). Dies verdeutlicht, dass mittels der in der Fachinformation beschriebenen Dosisadjustierungen eine effektive Möglichkeit zur Reduktion von UEs in ihrer Häufigkeit und in ihrem Schweregrad vorliegt und folglich das Auftreten der UEs kontrollierbar ist. Darüber hinaus sind die auftretenden UEs durch eine supportive medikamentöse Therapie gut behandelbar (z. B. Diarrhö, trockene Haut, Stomatitis, Dermatiden) und es liegen unter anderem für kutane

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nebenwirkungen wirksame Empfehlungen eines klaren Behandlungsmanagements (3-Stufen-Konzept) vor.

Zusammenfassend zeigt sich, dass Dacomitinib eine sehr gut wirksame Substanz ist, die zum einen das Leben der Patienten deutlich verlängert und zum anderen eine Krankheitsprogression signifikant hinauszögert. Zwar treten bei Dacomitinib anfänglich vermehrt UEs auf, welche jedoch insgesamt gut handhabbar sowie kontrollierbar sind und sich über den Studienverlauf vergleichbar mit dem der ZVT Gefitinib zeigen. Darüber hinaus bietet Dacomitinib ein in der Fachinformation beschriebenes wirksames sukzessives Dosisreduktionsschema, welches eine Reduktion der Inzidenz und des Schweregrades an auftretenden UEs ermöglicht. Dies bestätigt sich zum einen durch die fehlende Signifikanz im kontinuierlichen Verlauf (ergänzende MMRM-Analyse) zur Symptomatik, dem allgemeinen Gesundheitszustand und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zum anderen durch eine zur ZVT vergleichbare Abbruchrate aufgrund von UEs. Folglich geht eine mögliche Dosisreduktion unter Dacomitinib mit einem deutlich verbesserten Sicherheitsprofil bei gleichbleibender Wirksamkeit (OS und PFS) einher.

In der **Zusammenschau** ergibt sich insbesondere durch die positiven Effekte der Überlebensverlängerung sowie der Hinauszögerung einer Krankheitsprogression bei einem typischen Nebenwirkungsprofil der EGFR-TKI, das mit Dosismodifikationen und unterstützenden Therapien behandelt werden kann, insgesamt ein **Hinweis** für einen **geringen Zusatznutzen** für Dacomitinib im Vergleich zu Gefitinib.

Hinsichtlich der Patientenpopulation b) (Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19, die eine Erstlinienbehandlung erhalten.) sieht die EMA ebenfalls ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis, da sie diese Patienten nicht von der Zulassung ausgenommen hat. Dacomitinib bietet also auch für diese Teilpopulation einen Nutzen, der aufgrund der methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung allerdings nicht gezeigt werden kann. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

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

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

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

Bei der Zielpopulation handelt es sich um erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit EGFR-aktivierenden Mutationen. Dabei können die aktivierenden EGFR-Mutationen hinsichtlich einer L858R- oder del19-Mutation sowie anderen aktivierenden Mutationen als einer L858R- oder del19-Mutation unterschieden werden.

Im zugrundeliegenden Indikationsgebiet dürfen die Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium des NSCLC noch keine systemische Therapie erhalten haben. Eine bereits abgeschlossene neoadjuvante/ adjuvante Chemotherapie und/ oder eine kombinierte Chemo-/ Strahlentherapie ist in denjenigen Fällen erlaubt, in welchen mindestens eine 12-monatige krankheitsfreie Zeit zwischen Beendigung der systemischen Therapie und dem NSCLC-Rezidiv liegt. Eine vorherige Behandlung mit einem EGFR-TKI oder anderen TKIs ist nicht erlaubt. Folglich handelt es sich bei allen Patienten in der Zielpopulation um eine Erstlinienbehandlung.

---

**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)*

Trotz verfügbarer zielgerichteter Behandlungsmöglichkeiten in diesem Anwendungsgebiet besteht bei Patienten mit EGFR-aktivierenden Mutationen weiterhin ein großer Bedarf an neuen Therapieoptionen, die sowohl das Gesamtüberleben verlängern als auch eine Krankheitsprogression signifikant hinauszögern, um damit einhergehend die Symptomatik und die Lebensqualität der Patienten zu erhalten. Durch Hinauszögerung der Krankheitsprogression kann die Initiierung einer potentiellen nachfolgenden Chemotherapie in der Behandlungsabfolge weiter nach hinten verschoben werden. Eine sorgfältig geplante Behandlungsstrategie bei der Diagnose, z. B. durch Berücksichtigung einer möglichen Entstehung einer T790M-Mutation, kann den Patienten zu einem möglichst langen Erhalt einer zielgerichteten Therapie und somit zur Hinauszögerung einer unspezifischen Chemotherapie verhelfen.

Die Erstlinienbehandlung mit Dacomitinib hat durch die signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens um mediane 7,3 Monate im Vergleich zu einem derzeitigen therapeutischen Standard (Gefitinib) klare und klinisch bedeutsame bisher nicht erreichte Wirksamkeitsvorteile gezeigt. Neben den positiven Ergebnissen zum Gesamtüberleben konnte unter Dacomitinib ebenfalls eine Hinauszögerung der Krankheitsprogression um im Median 5,5 Monate beobachtet werden. Das typische Nebenwirkungsprofil des EGFR-TKI ist durch die Möglichkeit von mehrstufigen Dosismodifikationen sowie unterstützenden Therapien handhabbar und führt nicht zu erhöhten Abbruchraten. Auch die positiven OS- und PFS-Ergebnisse werden durch mögliche Dosismodifikationen nicht beeinträchtigt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19	684 – 1.817
A	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	98 – 260
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: 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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R und del19	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19, die eine Erstlinienbehandlung erhalten	gering	684 – 1.817
A	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19, die eine Erstlinienbehandlung erhalten	nicht belegt	98 – 260
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom</p>				

### 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 1-12 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 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R und del19	55.302,98 €	37.827.234,90 €– 100.485.505,58 €
A	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	55.302,98 €	5.419.691,55 €– 14.378.773,50 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom			

Geben Sie in Tabelle 1-13 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 1-12.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
43.246.926,45 €– 114.864.279,08 €

Geben Sie in Tabelle 1-14 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)

Tabelle 1-14: 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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19, die eine Erstlinienbehandlung erhalten	55.302,98 €	37.827.234,90 €– 100.485.505,58 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom				

Geben Sie in Tabelle 1-15 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 1-14.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
37.827.234,90 €– 100.485.505,58 €

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: 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 <sup>b</sup>	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
<i>Patientenpopulation a): Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19</i>					
A	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19	Afatinib	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19, die eine Erstlinienbehandlung erhalten	30.931,27 €	21.156.990,88 € – 56.202.123,43 €
A	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19	Erlotinib	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19, die eine Erstlinienbehandlung erhalten	32.865,82 €	22.480.218,60 € – 59.717.188,88 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>b</sup>	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19	Gefitinib	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19, die eine Erstlinienbehandlung erhalten	39.695,21 €	27.151.523,64 € – 72.126.196,57 €
<i>Patientenpopulation b): Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19</i>					
A	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	Afatinib	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19, die eine Erstlinienbehandlung erhalten	30.931,27 €	3.031.264,78 € – 8.042.131,04 €
A	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	Erlotinib	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19, die eine Erstlinienbehandlung erhalten	32.865,82 €	3.220.850,03 € – 8.545.112,33 €
A	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	Gefitinib	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19, die eine Erstlinienbehandlung erhalten	39.695,21 €	3.890.130,58 € – 10.320.754,60 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>b</sup>	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19, die eine Erstlinienbehandlung erhalten	8.575,32 €	840.381,36 € 2.229.583,20 €
A	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19, die eine Erstlinienbehandlung erhalten	11.294,92 € 13.093,08 €	1.106.902,16 € 3.404.200,80 €
A	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	Cisplatin + Docetacel	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19, die eine Erstlinienbehandlung erhalten	25.727,53 € 26.334,72 €	2.521.297,74 € 6.847.026,42 €
A	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	Cisplatin + Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19, die eine Erstlinienbehandlung erhalten	12.846,80 € 13.453,99 €	1.258.986,20 € 3.498.036,62 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>b</sup>	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	Cisplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19, die eine Erstlinienbehandlung erhalten	25.753,59 € 26.360,78 €	2.523.852,06 € 6.853.803,16 €
A	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	Cisplatin + Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19, die eine Erstlinienbehandlung erhalten	71.463,20 € 72.070,39 €	7.003.393,24 € 18.738.300,18 €
A	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	Cisplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19, die eine Erstlinienbehandlung erhalten	10.994,14 € 12.777,05 €	1.077.425,52 € 3.322.032,22 €
A	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	Carboplatin + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19, die eine Erstlinienbehandlung erhalten	32.018,99 €	3.137.861,02 € 8.324.937,40 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>b</sup>	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	Carboplatin + Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19, die eine Erstlinienbehandlung erhalten	19.138,26 €	1.875.549,48 € 4.975.947,60 €
A	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	Carboplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19, die eine Erstlinienbehandlung erhalten	32.044,37 €	3.140.348,69 € 8.331.537,34 €
A	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	Carboplatin + Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19, die eine Erstlinienbehandlung erhalten	80.181,92 €	7.857.827,99 € 20.847.298,76 €
A	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	Carboplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19, die eine Erstlinienbehandlung erhalten	17.285,60 € 18.461,32 €	1.693.988,80 € 4.799.943,20 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>b</sup>	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	Carboplatin + nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19, die eine Erstlinienbehandlung erhalten	54.655,00 €	5.356.190,00 € 14.210.300,00 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die ausgewiesenen Kosten beinhalten mögliche zusätzliche GKV-Kosten.</p> <p>EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom</p>					

## 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 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind ausführlich in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im RMP von Dacomitinib beschrieben.

Die Behandlung mit Vizimpro sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arzt durchgeführt und überwacht werden.

Der EGFR-Mutationsstatus sollte vor Beginn der Behandlung mit Dacomitinib festgestellt werden.

Die empfohlene Dosis von Vizimpro beträgt 45 mg oral einmal täglich bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Eintreten unannehmbarer Toxizität.

Abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit können Dosisanpassungen erforderlich werden. Falls eine Dosisreduktion erforderlich wird, sollte die Dosis von Vizimpro stufenweise auf 30 mg (erste Dosisreduktion) bzw. 15 mg (zweite Dosisreduktion) reduziert werden. Leitlinien für Dosisanpassungen und die Behandlung spezifischer Nebenwirkungen finden sich in Tabelle 1-17.

Tabelle 1-17: Dosisanpassungen und Behandlung bei Nebenwirkungen von Vizimpro

Nebenwirkungen	Dosisanpassungen
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD/ Pneumonitis)	Aussetzen von Dacomitinib während der diagnostischen Bewertung auf ILD/ Pneumonitis Endgültiges Absetzen von Dacomitinib bei Bestätigung von ILD/ Pneumonitis
Diarrhö	Bei Diarrhö Grad 1 keine Dosisanpassung erforderlich. Einleitung einer Behandlung mit Antidiarrhoika (z. B. Loperamid) bei erstem Auftreten einer Diarrhö. Hinweis auf ausreichende orale Flüssigkeitsaufnahme während der Diarrhö. Falls sich eine Diarrhö Grad 2 nicht innerhalb von 24 Stunden unter der Behandlung mit Antidiarrhoika (z. B. Loperamid) und ausreichender oraler Flüssigkeitsaufnahme auf einen Grad $\leq 1$ verbessert, ist die Behandlung mit Dacomitinib auszusetzen. Bei Erholung auf Grad $\leq 1$ Behandlung mit Dacomitinib auf derselben Dosisstufe wiederaufnehmen oder Dosisreduktion um 1 Dosisstufe in Betracht ziehen. Bei Diarrhö Grad $\geq 3$ Behandlung mit Dacomitinib aussetzen. Mit Antidiarrhoika (z. B. Loperamid) sowie ausreichender oraler Flüssigkeitszufuhr bzw. intravenösem Ausgleich

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nebenwirkungen	Dosisanpassungen
	des Flüssigkeits- oder Elektrolytverlusts behandeln. Bei Erholung auf Grad $\leq 1$ Behandlung mit Dacomitinib mit Dosisreduktion um 1 Dosisstufe wiederaufnehmen.
Nebenwirkungen der Haut	<p>Bei Ausschlag oder erythematösen Hauterkrankungen Grad 1 keine Dosisanpassung erforderlich. Behandlung einleiten (z. B. Antibiotika, topische Steroide und Emollienzien).</p> <p>Bei exfoliativen Hauterkrankungen Grad 1 keine Dosisanpassung erforderlich. Behandlung einleiten (z. B. orale Antibiotika und topische Steroide).</p> <p>Bei Ausschlag, erythematösen oder exfoliativen Hauterkrankungen Grad 2 keine Dosisanpassung erforderlich. Behandlung einleiten oder zusätzliche Behandlung durchführen (z. B. orale Antibiotika und topische Steroide).</p> <p>Falls Ausschlag, erythematöse oder exfoliative Hauterkrankungen Grad 2 trotz Behandlung über 72 Stunden fortbestehen, Behandlung mit Dacomitinib aussetzen. Bei Erholung auf Grad <math>\leq 1</math> Behandlung mit Dacomitinib auf derselben Dosisstufe wiederaufnehmen oder Dosisreduktion um 1 Dosisstufe in Betracht ziehen.</p> <p>Bei Ausschlag, erythematösen oder exfoliativen Hauterkrankungen Grad <math>\geq 3</math> Behandlung mit Dacomitinib aussetzen. Behandlung einleiten oder fortsetzen und/oder zusätzliche Behandlung durchführen (z. B. orale oder intravenöse Breitspektrumantibiotika und topische Steroide). Bei Erholung auf Grad <math>\leq 1</math> Behandlung mit Dacomitinib mit Dosisreduktion um 1 Dosisstufe wiederaufnehmen.</p>
Andere	<p>Bei Nebenwirkungen Grad 1 oder 2 keine Dosisanpassung erforderlich.</p> <p>Bei Nebenwirkungen Grad <math>\geq 3</math> Behandlung mit Dacomitinib bis zum Rückgang der Symptomatik auf Grad <math>\leq 2</math> aussetzen. Bei Erholung Behandlung mit Dacomitinib mit Dosisreduktion um 1 Stufe wiederaufnehmen.</p>

Gegenanzeigen für die Anwendung bestehen bei Überempfindlichkeit gegen Dacomitinib oder einen der sonstigen Bestandteile.

Im Abschnitt 4.4 der Fachinformation sind folgende Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung aufgeführt:

- Beurteilung des EGFR-Mutationsstatus
- Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/ Pneumonitis
- Diarrhö
- Nebenwirkungen der Haut
- Lebertoxizität und erhöhte Transaminasen
- Arzneimittel mit Metabolisierung über das Cytochrom-P450-Isoenzym 2D6 (CYP2D6)
- Sonstige Wechselwirkungen

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Lactose
- Natrium

Dacomitinib sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Patientinnen, die Dacomitinib während der Schwangerschaft einnehmen oder während der Einnahme von Dacomitinib schwanger werden, sollten über die möglichen Risiken für den Fetus aufgeklärt werden.

Für die Anwendung bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren liegen keine Daten vor. Bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre) ist keine Anpassung der Anfangsdosis von Vizimpro erforderlich.