

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dacomitinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.04.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dacomitinib zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor(EGFR)-Mutationen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der G-BA hat abhängig von der Art der EGFR-Mutation unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt. Daraus ergeben sich 2 Fragestellungen. Diese sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dacomitinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19	Afatinib oder Gefitinib oder Erlotinib
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19	eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der aktivierenden EGFR-Mutation unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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)^b ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel und ▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-PS 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung)

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b: verordnungsfähig trotz nicht zugelassenem Anwendungsgebiet; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie

del 19: Exon 19-Deletion; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; L858R: Exon 21-Substitution; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach International Association for the Study of Lung Cancer [IASLC], Union for International Cancer Control [UICC]), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie.

In der vorliegenden Bewertung werden folgende Bezeichnungen für die jeweiligen Populationen der Fragestellung verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen Exon 21-Substitution (L858R) oder Exon 19-Deletion (del 19)
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen

Der pU folgt der Festlegung des G-BA für Fragestellung 1 und wählt Gefitinib als zweckmäßige Vergleichstherapie. Für Fragestellung 2 benennt er keine zweckmäßige Vergleichstherapie und legt auch keine Daten vor.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19)

Studienpool und Studiencharakteristika

Für die Bewertung des Zusatznutzens wird die Studie ARCHER 1050 eingeschlossen. Dabei handelt es sich um eine RCT mit Gefitinib als Vergleichstherapie. Die Studie ist nicht verblindet. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden Mutationen L858R oder del 19 im EGFR. Zulässig war auch der Einschluss von Personen, die zusätzlich die Mutation T790M im Exon 20, aufwiesen. Die Patientinnen und Patienten mussten ein minimales krankheitsfreies Intervall von 12 Monaten seit dem Ende der vorherigen systemischen Therapie oder eine De-novo-Diagnose des fortgeschrittenen Stadiums aufweisen. Die Studie war stratifiziert nach den Kriterien Rasse (japanisch vs. festlandchinesisch vs. sonstig ostasiatisch vs. nicht asiatisch) und EGFR-Mutationsstatus (del 19 vs. L858R). Die Studie wurde vor allem in Asien durchgeführt.

Die Behandlung mit Dacomitinib bzw. Gefitinib sollte über 48 Monate erfolgen. Sie erfolgte weitestgehend wie in den Fachinformationen beider Wirkstoffe angegeben.

Primärer Endpunkt ist das progressionsfreie Überleben (PFS), sekundäre Endpunkte sind u. a. Gesamtüberleben, Morbidität (Symptomatik, Gesundheitszustand), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Für die Studie liegen 2 Datenschnitte vor. Ein 1. Datenschnitt erfolgte am 29.07.2016. Dabei wurde eine prädefinierte Analyse des PFS durchgeführt. Zum 2. Datenschnitt vom 17.02.2017 erfolgte die finale Auswertung des Gesamtüberlebens. Der pU legt für diesen Datenschnitt Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten vor. Er dient daher als Grundlage für die vorliegende Nutzenbewertung.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit der Ergebnisse

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie ARCHER 1050 als niedrig, das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aller Endpunkte außer dem Gesamtüberleben als hoch eingestuft.

Grund hierfür ist zum einen die fehlende Verblindung, zum anderen die möglicherweise unterschiedlich langen Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen. Für einige

Endpunkte liegen zudem unvollständige Beobachtungen vor, die möglicherweise informativ sind, d. h. nicht unabhängig von der Behandlungsgruppe.

Ergebnisse

Mortalität – Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dacomitinib. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Dacomitinib im Vergleich zu Gefitinib.

Morbidität – Symptomatik

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen der krankheitsspezifischen Instrumente European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer 30 (EORTC QLQ-C30) und EORTC QLQ-LC13 erhoben. Betrachtet wird jeweils die Zeit bis zur einmalig bestätigten Verschlechterung (Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert an mindestens 2 aufeinanderfolgenden Visiten um ≥ 10 Punkte).

Schmerzen, Appetitlosigkeit, Diarrhö, wunder Mund, Dysphagie, periphere Neuropathie, Alopezie, sonstige Schmerzen

Für die Skalen Schmerzen, Appetitlosigkeit, Diarrhö, wunder Mund, Dysphagie, periphere Neuropathie, Alopezie und sonstige Schmerzen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Dacomitinib.

Für die Endpunkte Schmerzen und sonstige Schmerzen ist dieser Effekt jedoch nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dacomitinib im Vergleich zu Gefitinib, ein Zusatznutzen ist damit für diese beiden Endpunkte nicht belegt.

Für die Endpunkte Appetitlosigkeit, Diarrhö, wunder Mund, Dysphagie, periphere Neuropathie und Alopezie ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Dacomitinib im Vergleich zu Gefitinib.

Fatigue, Übelkeit / Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Obstipation, Husten, Hämoptyse, Brustschmerzen, Schmerzen in Arm / Schulter

Für die Skalen Fatigue, Übelkeit / Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Obstipation, Husten, Hämoptyse, Brustschmerzen und Schmerzen in Arm / Schulter zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dacomitinib im Vergleich zu Gefitinib, ein Zusatznutzen ist damit für keinen dieser Endpunkte belegt.

Morbidität – Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand wurde mit der visuellen Analogskala des EuroQol 5 Dimensions Questionnaire (EQ-5D VAS) erhoben. Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich

kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dacomitinib im Vergleich zu Gefitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 erhoben. Betrachtet wird jeweils die Zeit bis zur einmalig bestätigten Verschlechterung (Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert an mindestens 2 aufeinanderfolgenden Visiten um ≥ 10 Punkte).

Globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, kognitive Funktion, soziale Funktion

Für die Skalen globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Dacomitinib. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Dacomitinib im Vergleich zu Gefitinib.

Körperliche Funktion, emotionale Funktion

Für die Skalen körperliche Funktion und emotionale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dacomitinib im Vergleich zu Gefitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Für die Gesamtrate der SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dacomitinib im Vergleich zu Gefitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Gesamtrate schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events[CTCAE] Grad ≥ 3)

Für die Gesamtrate der schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Dacomitinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Dacomitinib im Vergleich zu Gefitinib.

Gesamtrate Abbruch wegen UEs

Für die Gesamtrate der Abbrüche wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dacomitinib im Vergleich zu Gefitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Dacomitinib

- Diarrhö (bevorzugter Begriff [PT] des Medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung [MedDRA], schwere UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3)
- Stomatitis (PT, UEs)
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Systemorganklasse [SOC] des MedDRA, schwere UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3), hierunter insbesondere Dermatitis akneiform (PT, schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3)
- trockene Haut (PT, UEs)
- Alopezie (PT, UEs)
- Paronychie (PT, schwere UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3)
- Konjunktivitis (PT, UEs)
- Augenerkrankungen (SOC, UEs)

Für diese Endpunkte ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Dacomitinib im Vergleich zu Gefitinib. Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3) wird aufgrund der Größe des Effekts ein Hinweis auf einen höheren Schaden abgeleitet.

Spezifische UEs mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Dacomitinib

- Untersuchungen (SOC, schwere UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3), hierunter insbesondere PT Alaninaminotransferase erhöht (schwere UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3)
- Rückenschmerzen (PT, UEs)

Für diese Endpunkte ergibt sich jeweils ein geringerer Schaden von Dacomitinib im Vergleich zu Gefitinib.

Spezifische UEs mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, aber nicht mehr als geringfügigem Effekt

- Brustkorbschmerz (PT, UEs)
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC, UEs)
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, UEs)

Für diese Endpunkte zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Brustkorbschmerz fällt der Effekt zum Vorteil von Dacomitinib aus, für die Endpunkte Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen jeweils zum Nachteil von Dacomitinib. Die Effekte sind jedoch nicht mehr als geringfügig. Daher ergibt sich für diese

Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dacomitinib im Vergleich zu Gefitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen)

Der pU legt keine Studie zum Zusatznutzen von Dacomitinib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R und del 19 vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dacomitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Dacomitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Für Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19 zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte von Dacomitinib im Vergleich zu Gefitinib. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen, hinzu kommen vereinzelte Anhaltspunkte für einen geringeren Schaden bei schweren und nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen. Dem gegenüber stehen zahlreiche Anhaltspunkte für einen geringeren Nutzen oder höheren Schaden in mehreren Endpunktkategorien, teils mit erheblichem Ausmaß.

Die negativen Effekte von Dacomitinib zeigen sich zum einen in zahlreichen Nebenwirkungen, und hier insbesondere in schweren unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad 3 und höher, zum anderen aber auch in einem früheren und / oder häufigeren Eintreten von Verschlechterungen bei patientenberichteten Symptomen und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Die Vielzahl und das hohe Ausmaß der Nachteile von Dacomitinib führen in der Gesamtabwägung dazu, dass der positive Effekt beim Endpunkt Gesamtüberleben, trotz zumeist höherer Ergebnissicherheit, durch die negativen Effekte aufgehoben wird.

Für Patientinnen und Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen legt der pU keine Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dacomitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Dacomitinib.

Tabelle 3: Dacomitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19	Afatinib oder Gefitinib oder Erlotinib	Zusatznutzen nicht belegt ^b
erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19	eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der aktivierenden EGFR-Mutation unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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)^c ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel und ▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-PS 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung) 	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
 b: In die Studie ARCHER 1050 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.
 c: verordnungsfähig trotz nicht zugelassenem Anwendungsgebiet; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie
 ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.