



IQWiG-Berichte – Nr. 800

**Dacomitinib  
(nicht kleinzelliges  
Lungenkarzinom) –**

**Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A19-39  
Version: 1.0  
Stand: 30.07.2019

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Dacomitinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

29.04.2019

**Interne Auftragsnummer:**

A19-39

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn, Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:**

- Michael Köhler
- Gertrud Egger
- Klaus Gossens
- Ulrich Grouven
- Marco Knelangen
- Sonja Schiller
- Corinna ten Thoren
- Volker Vervölgyi

**Schlagwörter:** Dacomitinib, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung, NCT01774721

**Keywords:** Dacomitinib, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment, NCT01774721

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>xi</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>11</b>
<b>2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19</b> .....	<b>13</b>
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	13
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	13
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	13
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	22
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	22
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial .....	24
2.3.2.3 Ergebnisse.....	25
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	34
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	34
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	35
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	41
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	43
<b>2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen</b> .....	<b>45</b>
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	45
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	45
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	45
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	45
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung</b> .....	<b>46</b>
<b>2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>47</b>
2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	47

2.6.2	Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)	47
2.6.3	Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)	48
2.6.3.1	Methodik der Informationsbeschaffung	48
2.6.3.2	Studienpool	48
2.6.4	Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)	49
2.6.4.1	Studiendesign und Population	49
2.6.4.2	Verzerrungspotenzial	50
2.6.4.3	Ergebnisse	50
2.6.4.3.1	Methodik der Informationssynthese und -analyse	51
2.6.4.3.2	Berücksichtigte Endpunkte	51
2.6.4.3.3	Studienergebnisse	56
2.6.4.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	56
2.6.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)	56
2.6.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)	56
2.6.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)	57
2.6.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)	57
2.6.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	57
2.6.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	57
2.6.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)	59
2.6.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	59
2.6.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	59
2.6.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	59
2.6.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	59
<b>3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	<b>60</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)</b>	<b>60</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	60
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	60
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	60

3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	64
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....</b>	<b>64</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	65
3.2.2	Verbrauch .....	65
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	66
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	66
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	66
3.2.6	Versorgungsanteile .....	67
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>68</b>
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>69</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>69</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>69</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>71</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>72</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>75</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>78</b>
	<b>Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen .....</b>	<b>83</b>
	<b>Anhang B – Kaplan-Meier-Kurven, Studie ARCHER 1050 (Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19, Datenschnitt vom 17.02.2017) .....</b>	<b>91</b>
	<b>Anhang C – Systemische Folgetherapien in der Studie ARCHER 1050 (Fragestellung 1).....</b>	<b>114</b>
	<b>Anhang D – Responderanalyse zum Gesundheitszustand.....</b>	<b>115</b>
	<b>Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....</b>	<b>116</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dacomitinib.....	4
Tabelle 3: Dacomitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	10
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dacomitinib.....	11
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Dacomitinib vs. Gefitinib .....	13
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Dacomitinib vs. Gefitinib .....	14
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Dacomitinib vs. Gefitinib .....	16
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Dacomitinib vs. Gefitinib .....	18
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Dacomitinib vs. Gefitinib (Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR- Mutationen L858R oder del 19) .....	19
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Dacomitinib vs. Gefitinib (Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19).....	21
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Dacomitinib vs. Gefitinib (Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19).....	22
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Dacomitinib vs. Gefitinib (Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19) ..	23
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Dacomitinib vs. Gefitinib (Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19).....	24
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Dacomitinib vs. Gefitinib (Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19).....	26
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Dacomitinib vs. Gefitinib (Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19).....	30
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dacomitinib vs. Gefitinib (Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19) ..	36
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dacomitinib im Vergleich zu Gefitinib (Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR- Mutationen L858R oder del 19) .....	42
Tabelle 18: Dacomitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	46
Tabelle 19: Dacomitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	70

Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	71
Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient .....	72
Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Dacomitinib vs. Gefitinib (Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19) ..	84
Tabelle 23: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Dacomitinib vs. Gefitinib (Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19) ..	87
Tabelle 24: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Dacomitinib vs. Gefitinib (Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19) .....	88
Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Dacomitinib vs. Gefitinib (Datenschnitt vom 29.06.2016) .....	89
Tabelle 26: Anzahl an Patienten mit einer nachfolgenden systemischen Therapie (ITT-Population) zum 2. Datenschnitt vom 17.02.2017 (Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19) .....	114
Tabelle 27: Ergebnisse (EQ-5D VAS, Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – RCT, direkter Vergleich: Dacomitinib vs. Gefitinib (Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19) .....	115

## Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben .....	91
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, einmalig bestätigte Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	91
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Übelkeit / Erbrechen (EORTC QLQ-C30, einmalig bestätigte Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	92
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, einmalig bestätigte Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	92
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, einmalig bestätigte Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	93
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, einmalig bestätigte Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	93
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Appetitlosigkeit (EORTC QLQ-C30, einmalig bestätigte Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	94
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30, einmalig bestätigte Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	94
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, einmalig bestätigte Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	95
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-LC13, einmalig bestätigte Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	95
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Husten (EORTC QLQ-LC13, einmalig bestätigte Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	96
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Bluthusten (Hämoptyse) (EORTC QLQ-LC13, einmalig bestätigte Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	96
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt wunder Mund (EORTC QLQ-LC13, einmalig bestätigte Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	97
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Dysphagie (EORTC QLQ-LC13, einmalig bestätigte Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	97
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt periphere Neuropathie (EORTC QLQ-LC13, einmalig bestätigte Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	98
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Alopezie (EORTC QLQ-LC13, einmalig bestätigte Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	98
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Brustschmerzen (EORTC QLQ-LC13, einmalig bestätigte Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	99
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schmerzen in Arm / Schulter (EORTC QLQ-LC13, einmalig bestätigte Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	99
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt sonstige Schmerzen (EORTC QLQ-LC13, einmalig bestätigte Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	100

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, einmalig bestätigte Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	100
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, einmalig bestätigte Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	101
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, einmalig bestätigte Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	101
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, einmalig bestätigte Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	102
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, einmalig bestätigte Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	102
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, einmalig bestätigte Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	103
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt SUEs (Gesamtrate) ...	103
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ; Gesamtrate) .....	104
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Abbruch wegen UEs (Gesamtrate) .....	104
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs mit CTCAE-Grad $\geq 3$ ) .....	105
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Diarrhö (PT, schwere UEs mit CTCAE-Grad $\geq 3$ ) .....	105
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Stomatitis (PT, UEs) ..	106
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs mit CTCAE-Grad $\geq 3$ ) .....	106
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Dermatitis akneiform (PT, schwere UEs mit CTCAE-Grad $\geq 3$ ) .....	107
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt trockene Haut (PT, UEs) .....	107
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Alopezie (PT, UEs) ..	108
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Brustkorbschmerz (PT, UEs) .....	108
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs mit CTCAE-Grad $\geq 3$ ) .....	109
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Paronychie (PT, schwere UEs mit CTCAE-Grad $\geq 3$ ) .....	109
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Konjunktivitis (PT, UEs) .....	110

Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs).....	110
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, UEs) .....	111
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Rückenschmerzen (PT, UEs).....	111
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, UEs).....	112
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Untersuchungen (SOC, schwere UEs mit CTCAE-Grad $\geq 3$ ) .....	112
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Alanin-Aminotransferase erhöht (PT, schwere UEs mit CTCAE-Grad $\geq 3$ ).....	113

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
del 19	Mutation im EGFR-Rezeptorgen; Deletion von Exon 19
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EGFR	epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30
EORTC QLQ-LC13	lungenkrebspezifisches Ergänzungsmodul zum EORTC QLQ-C30
EQ-5D	EuroQol 5 Dimensions Questionnaire
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
KoQK	Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister
L858R	Mutation im EGFR-Rezeptor Gen; Exon 21-Substitution von Arginin gegen Leucin
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MW	Mittelwert
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PT	Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
MD	Mittelwertdifferenz
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UICC	Union internationale contre le cancer
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

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

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
Abschnitt 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)</li> <li>▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## **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 <sup>a</sup>
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19	Afatinib oder <b>Gefitinib</b> 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"> <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 Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)<sup>b</sup></li> <li>▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel und</li> <li>▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-PS 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung)</li> </ul>

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  $\geq 10$  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  $\geq 10$  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 $\geq 3$ )*

Für die Gesamtrate der schweren UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) 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  $\geq 3$ )
- Stomatitis (PT, UEs)
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Systemorganklasse [SOC] des MedDRA, schwere UEs mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), hierunter insbesondere Dermatitis akneiform (PT, schwere UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
- trockene Haut (PT, UEs)
- Alopezie (PT, UEs)
- Paronychie (PT, schwere UEs mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
- 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  $\geq 3$ ) 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  $\geq 3$ ), hierunter insbesondere PT Alaninaminotransferase erhöht (schwere UEs mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
- 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 <sup>a</sup>	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 <b>Gefitinib</b> oder Erlotinib	Zusatznutzen nicht belegt <sup>b</sup>
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"> <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 Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)<sup>c</sup></li> <li>▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel und</li> <li>▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-PS 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung)</li> </ul>	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  $\geq 2$  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.

## 2.2 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 epidermaler 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 4 dargestellt.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dacomitinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19	Afatinib oder <b>Gefitinib</b> 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"> <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 Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)<sup>b</sup></li> <li>▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel und</li> <li>▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-PS 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung)</li> </ul>

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.

## 2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19

### 2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Dacomitinib (Stand zum 20.03.2019)
- bibliografische Recherche zu Dacomitinib (letzte Suche am 20.03.2019)
- Suche in Studienregistern zu Dacomitinib (letzte Suche am 20.03.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Dacomitinib (letzte Suche am 13.05.2019)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

#### 2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Dacomitinib vs. Gefitinib

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
ARCHER 1050	ja	ja	ja

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.  
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

Abschnitt 2.3.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

#### 2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Dacomitinib vs. Gefitinib

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
ARCHER 1050	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten ( $\geq 18$ Jahre [ $\geq 20$ Jahre in Japan / Republik Korea]) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kleinzelligem NSCLC (Stadium IIIB/IV)</li> <li>▪ mit EGFR-aktivierender Mutation (del 19 oder L858R in Exon 21)<sup>b</sup></li> <li>▪ die für das fortgeschrittene Krankheitsstadium therapienaiv sind und</li> <li>▪ bei denen mindestens 12 Monate seit Ende einer (neo)adjuvanten Therapie vergangen sind</li> <li>▪ ECOG-PS 0 oder 1</li> </ul>	Dacomitinib (N = 227) Gefitinib (N = 225 <sup>c</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Screening: bis 28 Tage vor Behandlungsbeginn</li> <li>▪ Behandlung: in Zyklen von 28 Tagen für bis zu 48 Monate oder bis zum Auftreten eines der folgenden Kriterien: Krankheitsprogression, Beginn einer neuen Krebstherapie, Auftreten von inakzeptabler Toxizität, globaler Verschlechterung des Gesundheitszustands, Schwangerschaft, Rückzug der Einwilligung, Loss to Follow-up, Tod, auf Entscheidung des Prüfarztes bzw. Prüferärztin</li> <li>▪ Beobachtung<sup>f</sup>: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie</li> </ul>	90 Zentren in China, Hongkong, Italien, Japan, Polen, Republik Korea, Spanien  05/2013–laufend  1. Datenschnitt: 29.07.2016  2. Datenschnitt: 17.02.2017	primär: progressionsfreies Überleben  sekundär: Gesamtüberleben, Symptome, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Dacomitinib vs. Gefitinib (Fortsetzung)

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.

b: Der EGFR-Mutationsstatus wurde mithilfe standardisierter handelsüblicher Testkits bestimmt (Quiagen Therascreen EGFR Mutation Detection Kit RGQ [von FDA zugelassene therapiebegleitende Diagnostik]; Amoy Dx EGFR Mutations Detection Kit, Cobas EGFR Mutation Test, Panagene PNA Clamp); in China ausschließlich mithilfe der Therascreen und Amoy Dx Kits.

c: 1 Patientin bzw. Patient im Gefitinibarm erhielt keine Studienmedikation.

d: In Einzelfällen konnte auch bei einer Krankheitsprogression die Therapie mit der Studienmedikation weitergeführt werden, sofern dies nach Ermessen des Prüfarztes bzw. der Prüfarztin im Interesse der Patientinnen und Patienten lag.

e: Patientinnen und Patienten ohne Krankheitsprogression nach 48 Monaten konnten nach Ermessen des Prüfarztes bzw. Prüfarztin die Behandlung mit Dacomitinib bzw. Gefitinib weiterführen.

f: Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.

del 19: Exon 19-Deletion; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; L858R: Exon 21-Substitution; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Dacomitinib vs. Gefitinib

Studie	Intervention	Vergleich
ARCHER 1050	<p>Dacomitinib 45 mg 1-mal täglich, oral, zusammen mit mindestens 180 ml Wasser</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dosisreduktion in 2 Stufen (30 mg und 15 mg, 1-mal täglich) bei Auftreten behandlungsbedingter Toxizität möglich: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ die Dosis konnte nachfolgend wieder erhöht werden</li> <li>▫ bei Nichtvertragen von 15 mg erfolgt Behandlungsabbruch</li> </ul> </li> <li>▪ Behandlungsunterbrechung bei Auftreten schwerer UEs möglich: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ ggf. Wiederaufnahme der Behandlung mit gleicher oder reduzierter Dosis</li> <li>▫ bei Unterbrechung wegen behandlungsbedingter Toxizität &gt; 2 Wochen erfolgt Behandlungsabbruch</li> </ul> </li> </ul>	<p>Gefitinib 250 mg 1-mal täglich, oral</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Eine Dosisreduktion war nach Behandlungsunterbrechung bei Auftreten behandlungsbedingter Toxizität und schwerer UEs möglich: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ ggf. Wiederaufnahme der Behandlung mit zeitweilig reduzierter Häufigkeit (jeden 2. Tag); sofern möglich, sollte auf eine 1-mal tägliche Dosis wieder umgestellt werden</li> <li>▫ bei Unterbrechung wegen behandlungsbedingter Toxizität &gt; 2 Wochen erfolgt Behandlungsabbruch</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Jegliche Vorbehandlung mit systemischen Krebstherapien gegen lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC war verboten.</li> <li>▪ (Neo)adjuvante Vorbehandlung von NSCLC war erlaubt, sofern zwischen Ende der Behandlung und Rezidiv mindestens 12 Monate lagen.</li> </ul> <p><b>Begleitbehandlung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CYP2D6-abhängige Wirkstoffe: im Dacomitinibarm verboten bei engem therapeutischem Index (auch zwischen Screening und Randomisierung); Anwendung weiterer CYP2D6-Substrate bei enger klinischer Überwachung, sofern kein Ausweichen auf andere Wirkstoffe möglich ist.</li> <li>▪ Lidocain und P-Glykoprotein-Substrate mit engem therapeutischem Index sollten nur bei enger klinischer Überwachung verabreicht werden.</li> <li>▪ Protonenpumpeninhibitoren und H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten sollten möglichst vermieden werden. Die Anwendung von kurz wirksamen Antazida war zulässig.</li> <li>▪ Bisphosphonate, Denosumab und andere Medikamente zur Kontrolle von Knochenmetastasen, die bereits vor Studienbeginn vorlagen, konnten weiter verabreicht werden (Einsatz bei später auftretenden Läsionen wurde als Krankheitsprogression gewertet).</li> <li>▪ Palliative Radiotherapie war erlaubt, sofern schmerzhafte Knochenläsionen bei Studienbeginn vorlagen und diese als besser zur Schmerzlinderung geeignet eingestuft wurde als andere Maßnahmen.</li> </ul>		
<p>CYP2D6: Cytochrom-P450-Isoenzym 2D6; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Bei der Studie ARCHER 1050 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 den Studienmedikationen erfolgte weitestgehend wie in den Fachinformationen angegeben [3,4]. Im Gefitinibarm konnte bei Auftreten schwerer UEs die Behandlung unterbrochen werden, gefolgt von einer Weiterbehandlung mit zeitweilig reduzierter Dosis (jeden 2. Tag statt täglich). Eine Dosisreduktion ist in der Fachinformation so nicht abgebildet. Laut Angaben im Studienbericht wurden bis zum 1. Datenschnitt (siehe unten) insgesamt 18 Patientinnen und Patienten (8,0 %) mit einer derart reduzierten Dosierung behandelt. Eine Behandlungsunterbrechung erfolgte bei 26,8 % der Patientinnen und Patienten im Gefitinibarm. Im Dacomitinibarm erfolgten Dosisreduktionen (einmalig oder permanent) bei 66,1 % der Patientinnen und Patienten und mindestens 1 Unterbrechung der Behandlung bei 78,0 %. Zum aktuellen Datenschnitt macht der pU keine Angaben.

Die Behandlung mit Dacomitinib bzw. Gefitinib sollte über 48 Monate erfolgen. Patientinnen und Patienten, die bis dahin keine Krankheitsprogression hatten, konnten die Behandlung nach Ermessen der Prüfarzte auch über diesen Zeitraum hinaus weiterführen. Bei Eintreten einer Progression sollte die Behandlung beendet bzw. eine Folgetherapie aufgenommen werden. In Einzelfällen konnte auch bei einer Krankheitsprogression die Therapie mit der Studienmedikation weitergeführt werden, sofern dies nach Ermessen des Prüfarztes bzw. der Prüfarztin im Interesse der Patientinnen und Patienten lag.

Ein Wechsel von einer Studienmedikation zur anderen bei Krankheitsprogression war nicht erlaubt. Zur Gabe von nachfolgenden Krebstherapien macht die Studie keine Einschränkungen.

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.

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Dacomitinib vs. Gefitinib

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
ARCHER 1050	
<b>Mortalität</b> Gesamtüberleben	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nach Abbruch der Behandlung alle 2 Monate bis zum Tod (maximal bis zu 48 Monate nach der 1. Dosis der Studienmedikation)</li> </ul>
<b>Morbidität</b> Symptomatik (EORTC QLQ-C30 [Symptomskalen] und EORTC QLQ-LC13; Gesundheitszustand [EQ-5D VAS])	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis zur letzten Follow-up-Visite (28 bis 35 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation)</li> </ul>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b> (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis zur letzten Follow-up-Visite (28 bis 35 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation)</li> </ul>
<b>Nebenwirkungen</b> alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ UEs: bis zum Beginn einer neuen Krebstherapie, jedoch maximal 28 bis 35 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation<sup>a</sup></li> <li>▪ SUEs: bis 28 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation<sup>a</sup></li> </ul>
<p>a: Gemäß den Studienunterlagen konnten auch UEs aufgenommen werden, die zu einem späteren Zeitpunkt gemeldet wurden. Aus den Angaben des pU geht nicht hervor, ob diese Erhebung systematisch für alle Ereignisse erfolgte und bei wie vielen Patientinnen und Patienten dies der Fall war.</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EORTC QLQ-LC13: lungenkrebspezifisches Ergänzungsmodul zum EORTC QLQ-C30; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions Questionnaire; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie entsprechend des Studienplans lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 28 bis 35 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Dacomitinib vs. Gefitinib (Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19)

Studie Charakteristika Kategorie	Dacomitinib	Gefitinib
<b>ARCHER 1050</b>	N <sup>a</sup> = 227	N <sup>a</sup> = 225
Alter [Jahre], MW (SD)	61 (11)	61 (10)
Geschlecht [w / m], %	64 / 36	56 / 44
Region, n (%)		
Asien (China, Hongkong, Japan, Republik Korea)	170 (74,9) <sup>b</sup>	175 (77,8) <sup>b</sup>
Europa (Italien, Polen, Spanien)	57 (25,1) <sup>b</sup>	50 (22,3) <sup>b</sup>
Raucherstatus, n (%)		
nie geraucht	147 (64,8)	144 (64,0)
ehemaliger Raucher	65 (28,6)	62 (27,6)
Raucher	15 (6,6)	19 (8,4)
ECOG-PS, n (%)		
0	75 (33,0)	62 (27,6)
1	152 (67,0)	163 (72,4)
Histologie, n (%)		
Adenokarzinom	227 (100)	225 (100)
gegenwärtiges Krankheitsstadium, n (%)		
IIIB	18 (7,9)	16 (7,1)
IV	184 (81,1)	183 (81,3)
unbekannt <sup>c</sup>	25 (11,0)	26 (11,6)
häufigste Lokalisationen der Erkrankung		
Knochen	51 (22,5)	81 (36,0)
Leber	21 (9,3)	33 (14,7)
Linker Lungenflügel, unten	59 (26,0)	55 (24,4)
Rechter Lungenflügel, unten	62 (27,3)	71 (31,6)
Linker Lungenflügel, oben	62 (27,3)	50 (22,2)
Rechter Lungenflügel, oben	82 (36,1)	86 (38,2)
Lymphknoten, hilär	56 (24,7)	59 (26,2)
Lymphknoten, mediastinal	117 (51,5)	128 (56,9)
Pleura	50 (22,0)	59 (26,2)
EGFR-Mutation bei Behandlungsbeginn, n (%)		
L858R-Mutation in Exon 21	93 (41,0)	92 (40,9)
mit T790-Mutation	2 (0,9)	0 (0,0)
Exon 19-Deletion	134 (59,0)	133 (59,1)
mit T790-Mutation	0 (0,0)	2 (0,9)

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Dacomitinib vs. Gefitinib (Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19) (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	Dacomitinib	Gefitinib
<b>ARCHER 1050</b>	N <sup>a</sup> = 227	N <sup>a</sup> = 225
vorherige Krebsbehandlung		
chirurgischer Eingriff	21 (9,3)	19 (8,4)
Strahlentherapie	7 (3,1)	6 (2,7)
systemische Therapie	2 (0,9)	2 (0,9)
platinbasierte Therapie	2 (0,9)	2 (0,9)
Anzahl der Behandlungsregime	2 (0,9)	2 (0,9)
0	0 (0,0)	0 (0,0)
1	2 (0,9)	2 (0,9)
≥ 2	0 (0,0)	0 (0,0)
Therapieabbruch	178 (78,4)	206 (91,6)
Studienabbruch	125 (55,1) <sup>d</sup>	140 (62,2) <sup>d</sup>
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten  b: eigene Berechnung  c: Laut Angaben des pU waren alle Patientinnen und Patienten mit unbekanntem Status zum Zeitpunkt des Studieneintritts mit Stadium IV neu diagnostiziert (&lt; 2 Monatsintervall vom initialen Erkrankungsstadium, womit vermutlich die Zeit seit der initialen Diagnose gemeint ist) und wurden nach dem Datenschnitt bestätigt.  d: Hauptgrund für einen Studienabbruch war in beiden Behandlungsgruppen das Versterben der Patientin bzw. des Patienten (45,4 % Todesfälle im Dacomitinibarm und 52,0 % im Gefitinibarm).  ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich</p>		

Die Verteilung der Patientencharakteristika war zwischen den Studienarmen überwiegend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 61 Jahre alt und ausschließlich bei gutem Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status [ECOG-PS] 0 oder 1). Frauen waren in der Studie in der Mehrheit (etwa 60 % vs. 40 % der Population). Der Anteil an Nichtraucher, d. h. Personen, die niemals geraucht haben, betrug 64 %.

Etwa 3 Viertel der Population stammen aus Asien, wo die Mehrzahl der Studienzentren lag. In Europa wurde die Studie in Zentren in Italien, Polen und Spanien durchgeführt.

Bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten (mindestens 81 %) lag zu Studienbeginn ein metastasiertes Krankheitsstadium vor. Auffällig ist der hohe Anteil von Studienteilnehmern mit unklarer Diagnose zu Studienbeginn (11 %), wobei es sich laut pU um Patientinnen und Patienten mit De-novo-Diagnose im Stadium IV handelt.

Alle Studienteilnehmer und -teilnehmerinnen wiesen entweder eine Mutation vom Typ L858R oder del 19 auf. Die Mutation T790 im EGFR-Exon 20, die zu Resistenzen gegen eine Behandlung mit Tyrosinkinaseinhibitoren führen kann [5,6], war grundsätzlich kein Ausschlusskriterium. Diese Mutation hatten jedoch nur wenige Patientinnen und Patienten (< 1 %).

Therapieabbrüche erfolgten häufiger bei Patientinnen und Patienten im Gefitinibarm. Über die Hälfte der Teilnehmerinnen und Teilnehmer brach die Studie vorzeitig ab. Eine Folgetherapie erhielten knapp 50 % der Studienteilnehmer im Dacomitinibarm und 62 % im Gefitinibarm, wobei Cisplatin, Pemetrexed, Carboplatin und Osimertinib die am häufigsten verabreichten Folgetherapien waren (siehe Anhang C). In den Folgelinien kamen auch Erlotinib (6,2 % im Dacomitinibarm vs. 8,9 % im Gefitinibarm) und Gefitinib (7,9 % vs. 7,1 %) zum Einsatz.

Tabelle 10 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Dacomitinib vs. Gefitinib (Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19)

Studie	Dacomitinib	Gefitinib
<b>Dauer Studienphase</b>		
<b>Endpunktkategorie</b>		
<b>ARCHER 1050</b>	N = 227	N = 224
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	15,3 [0,1; 44,1]	12,0 [0,1; 40,8]
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	26,2 [0,4; 44,1]	24,4 [0,9; 45,2]
Morbidität (EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13; EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		
Median [Min; Max]	k. A. <sup>a</sup>	k. A. <sup>a</sup>
Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	k. A. <sup>a</sup>	k. A. <sup>a</sup>
a: Laut Studienprotokoll wurden die Skalen zu Symptomen und gesundheitsbezogener Lebensqualität bis zur Follow-up-Visite erhoben (28 bis 35 Tage nach Visite zum Behandlungsende). EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EORTC QLQ-LC13: lungenkrebspezifisches Ergänzungsmodul zum EORTC QLQ-C30; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions Questionnaire; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala vs.: versus		

Zur Beobachtungsdauer der patientenrelevanten Endpunkte außer dem Gesamtüberleben gibt es in den Unterlagen des pU zum vorliegenden Datenschnitt keine Angaben. Für alle diese Endpunkte ist die Beobachtungsdauer an die Dauer der Behandlung gebunden. Diese ist im

Dacomitinibarm über 25 % länger als im Gefitinibarm. Daher wird für die vorliegende Bewertung von einem möglicherweise relevanten Unterschied in den Beobachtungsdauern ausgegangen.

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Dacomitinib vs. Gefitinib (Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
ARCHER 1050	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie ARCHER 1050 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.3.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

## 2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### 2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.4.3.2):

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Symptomatik, erhoben über Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30 (EORTC QLQ-C30) sowie des lungenkrebspezifischen Ergänzungsmoduls EORTC QLQ-LC13
  - Gesundheitszustand, gemessen anhand der visuellen Analogskala des EuroQol 5 Dimensions Questionnaire (EQ-5D VAS)

- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen)
- Nebenwirkungen
  - Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
  - Gesamtrate schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
  - Gesamtrate Abbruch wegen UEs
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2).

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Dacomitinib vs. Gefitinib (Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19)

Studie	Endpunkte							
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 [Symptomskalen]; EORTC QLQ-LC13)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionskalen)	SUEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	Abbruch wegen UEs	Weitere spezifische UEs <sup>a</sup>
ARCHER 1050	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a: Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „Diarrhö (PT, schwere UEs mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ )“, „Stomatitis (PT, UEs)“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ )“, „trockene Haut (PT, UEs)“, „Alopezie (PT, UEs)“, „Brustkorbschmerz (PT, UEs)“, „Paronychie (PT, schwere UEs mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ )“, „Konjunktivitis (PT, UEs)“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs)“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, UEs)“, „Rückenschmerzen (PT, UEs)“, „Augenerkrankungen (SOC, UEs)“, „Untersuchungen (SOC, schwere UEs mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ )“.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EORTC QLQ-LC13: lungenkrebspezifisches Ergänzungsmodul zum EORTC QLQ-C30; EQ-5D EuroQol 5 Dimensions Questionnaire; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

### 2.3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Dacomitinib vs. Gefitinib (Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19)

Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 [Symptomskalen]; EORTC QLQ-LC13)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen)	SUEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Abbruch wegen UEs	Weitere spezifische UEs <sup>c</sup>
ARCHER 1050	N	N	H <sup>a,b</sup>	H <sup>a,b</sup>	H <sup>a,b</sup>	H <sup>b</sup>	H <sup>b</sup>	H <sup>a</sup>	H <sup>a,b</sup>

a: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung  
 b: unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen, vermutlich unterschiedlich lange Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsgruppen  
 c: Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „Diarrhö (PT, schwere UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Stomatitis (PT, UEs)“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3)“, „trockene Haut (PT, UEs)“, „Alopezie (PT, UEs)“, „Brustkorbschmerz (PT, UEs)“, „Paronychie (PT, schwere UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Konjunktivitis (PT, UEs)“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs)“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, UEs)“, „Rückenschmerzen (PT, UEs)“, „Augenerkrankungen (SOC, UEs)“, „Untersuchungen (SOC, schwere UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3)“.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EORTC QLQ-LC13: lungenkrebspezifisches Ergänzungsmodul zum EORTC QLQ-C30; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions Questionnaire; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse aller Endpunkte außer dem Gesamtüberleben als hoch eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Grund hierfür ist zum einen die fehlende Verblindung, zum anderen die vermutlich unterschiedlich langen Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen. Für einige Endpunkte liegen zudem unvollständige Beobachtungen vor, die möglicherweise informativ sind.

### 2.3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Dacomitinib mit Gefitinib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19 zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven für alle eingeschlossenen Endpunkte mit Ereigniszeitanalysen finden sich in Anhang B der vorliegenden Nutzenbewertung. Eine Auflistung häufiger UEs, SUEs, schwerer UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Abbrüchen wegen UEs ist in Anhang A dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Dacomitinib vs. Gefitinib (Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dacomitinib		Gefitinib		Dacomitinib vs. Gefitinib HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>ARCHER 1050</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	227	34,1 [29,5; 37,7] 103 (45,5)	225	26,8 [23,7; 32,1] 117 (52,0)	0,76 [0,58; 0,99]; 0,044
<b>Morbidität (Symptomatik)</b>					
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) <sup>b</sup>					
Fatigue	226	29,0 [15,0; n. b.] 92 (40,7)	222	n. e. [20,8; n. b.] 75 (33,8)	1,30 [0,95; 1,76]; 0,090
Übelkeit / Erbrechen	226	n. e. 50 (22,1)	222	n. e. 35 (15,8)	1,44 [0,93; 2,22]; 0,099
Schmerzen	226	33,7 [17,7; n. b.] 87 (38,5)	222	n. e. [24,9; n. b.] 68 (30,6)	1,40 [1,02; 1,93]; 0,036
Dyspnoe	226	n. e. 50 (22,1)	222	n. e. 44 (19,8)	1,03 [0,68; 1,55]; 0,897
Schlaflosigkeit	226	n. e. 51 (22,6)	222	n. e. 46 (20,7)	1,09 [0,73; 1,63]; 0,662
Appetitlosigkeit	226	n. e. [17,7; n. b.] 87 (38,5)	222	n. e. 60 (27,0)	1,61 [1,16; 2,24]; 0,004
Obstipation	226	n. e. [39,4; n. b.] 35 (15,5)	222	n. e. 38 (17,1)	0,82 [0,51; 1,30]; 0,393
Diarrhö	226	0,5 [0,3; 0,5] 179 (79,2)	222	40,2 [12,1; 40,2] 93 (41,9)	3,45 [2,65; 4,49]; < 0,001
EORTC QLQ-LC13 <sup>b</sup>					
Dyspnoe	226	40,2 [40,2; n. b.] 75 (33,2)	222	n. e. [20,8; n. b.] 74 (33,3)	0,99 [0,72; 1,37]; 0,957
Husten	226	n. e. 30 (13,3)	222	n. e. 33 (14,9)	0,86 [0,52; 1,41]; 0,538
Hämoptyse	226	n. e. 13 (5,8)	222	n. e. 16 (7,2)	0,77 [0,37; 1,61]; 0,485
wunder Mund	226	0,5 [0,5; 1,0] 155 (68,6)	222	n. e. 73 (32,9)	3,27 [2,45; 4,35]; < 0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Dacomitinib vs. Gefitinib (Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Dacomitinib		Gefitinib		Dacomitinib vs. Gefitinib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
Dysphagie	226	n. e. 69 (30,5)	222	n. e. 32 (14,4)	2,47 [1,62; 3,77]; < 0,001
periphere Neuropathie	226	6,3 [4,6; 12,3] 120 (53,1)	222	n. e. 56 (25,2)	2,84 [2,06; 3,92]; < 0,001
Alopezie	226	5,6 [4,2; 10,4] 115 (50,9)	222	n. e. [31,7; n. b.] 80 (36,0)	1,68 [1,26; 2,24]; < 0,001
Brustschmerzen	226	n. e. 33 (14,6)	222	n. e. 38 (17,1)	0,81 [0,51; 1,30]; 0,375
Schmerzen in Arm / Schulter	226	n. e. [34,6; n. b.] 45 (19,9)	222	n. e. 46 (20,7)	0,90 [0,59; 1,36]; 0,612
sonstige Schmerzen	226	n. e. 70 (31,0)	222	n. e. 45 (20,3)	1,61 [1,11; 2,35]; 0,012
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) <sup>c</sup>					
globaler Gesundheitsstatus	226	26,3 [17,7; n. b.] 92 (40,7)	222	n. e. 52 (23,4)	1,99 [1,41; 2,81]; < 0,001
körperliche Funktion	226	n. e. 60 (26,5)	222	n. e. [27,0; n. b.] 45 (20,3)	1,38 [0,94; 2,04]; 0,099
Rollenfunktion	226	n. e. [19,5; n. b.] 87 (38,5)	222	n. e. [24,9; n. b.] 64 (28,8)	1,48 [1,07; 2,05]; 0,016
emotionale Funktion	226	n. e. 50 (22,1)	222	n. e. 39 (17,6)	1,29 [0,85; 1,96]; 0,236
kognitive Funktion	226	20,5 [13,1; n. b.] 95 (42,0)	222	n. e. [26,3; n. b.] 71 (32,0)	1,40 [1,03; 1,91]; 0,031
soziale Funktion	226	n. e. [9,4; n. b.] 99 (43,8)	222	n. e. [21,5; n. b.] 75 (33,8)	1,45 [1,07; 1,96]; 0,013

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Dacomitinib vs. Gefitinib (Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Dacomitinib		Gefitinib		Dacomitinib vs. Gefitinib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	227	k. A. 226 (99,6)	224	k. A. 220 (98,2)	-
SUEs	227	n. e. [30,4; n. b.] 66 (29,1)	224	n. e. [31,4; n. b.] 52 (23,2)	1,20 [0,84; 1,74]; 0,321
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	227	5,6 [3,9; 9,2] 146 (64,3)	224	23,5 [13,5; 31,4] 98 (43,8)	1,89 [1,46; 2,45]; < 0,001
Abbruch wegen UEs	227	n. e. 41 (18,1)	224	n. e. 29 (12,9)	1,31 [0,81; 2,11]; 0,266
Diarrhö (PT, schwere UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3)	227	n. e. 20 (8,8)	224	n. e. 2 (0,9)	10,22 [2,39; 43,77]; < 0,001
Stomatitis (PT, UEs)	227	n. e. [14,6; n. b.] 99 (43,6)	224	n. e. 41 (18,3)	3,40 [2,35; 4,92]; < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3)	227	n. e. 66 (29,1)	224	n. e. 5 (2,2)	14,47 [5,82; 35,94]; < 0,001
<i>Darunter enthalten: Dermatitis akneiform (PT, schwere UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3)</i>	227	<i>n. e. 31 (13,7)</i>	224	<i>n. e. 0 (0,0)</i>	<i>–<sup>d</sup> &lt; 0,001</i>
trockene Haut (PT, UEs)	227	n. e. 63 (27,8)	224	n. e. 38 (17,0)	1,74 [1,16; 2,61]; 0,007
Alopezie (PT, UEs)	227	n. e. 53 (23,3)	224	n. e. 28 (12,8)	2,02 [1,28; 3,20]; 0,002
Brustkorbschmerz (PT, UEs)	227	n. e. 24 (10,6)	224	n. e. 34 (15,2)	0,57 [0,33; 0,96]; 0,032

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Dacomitinib vs. Gefitinib (Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Dacomitinib		Gefitinib		Dacomitinib vs. Gefitinib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
Paronychie (PT, schwere UEs mit CTCAE-Grad $\geq$ 3)	227	n. e. 17 (7,5)	224	n. e. 3 (1,3)	5,82 [1,70; 19,87]; 0,001
Konjunktivitis (PT, UEs)	227	n. e. 43 (18,9)	224	n. e. 10 (4,5)	4,87 [2,44; 9,72]; < 0,001
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs)	227	10,2 [6,7; 15,9] 124 (54,6)	224	16,3 [11,1; n. b.] 98 (43,8)	1,33 [1,02; 1,74]; 0,035
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, UEs)	227	15,9 [9,2; 23,9] 110 (48,5)	224	25,8 [16,8; n. b.] 81 (36,2)	1,45 [1,09; 1,93]; 0,011
Rückenschmerzen (PT, UEs)	227	n. e. 18 (7,9)	224	n. e. 37 (16,5)	0,41 [0,23; 0,72]; 0,002
Augenerkrankungen (SOC, UEs)	227	n. e. 44 (19,4)	224	n. e. 22 (9,8)	2,03 [1,21; 3,39]; 0,006
Untersuchungen (SOC, schwere UEs mit CTCAE-Grad $\geq$ 3)	227	n. e. 19 (8,4)	224	n. e. 37 (16,5)	0,44 [0,25; 0,77]; 0,003
<i>Darunter enthalten: Alaninaminotransferase erhöht (PT, schwere UEs mit CTCAE-Grad <math>\geq</math> 3)</i>	227	n. e. 2 (0,9)	224	n. e. 20 (8,9)	0,09 [0,02; 0,40]; < 0,001

a: Cox-Modell, stratifiziert nach Randomisierungsfaktoren, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test  
b: Eine Zunahme des Scores um  $\geq$  10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert, gemessen an mindestens 2 aufeinanderfolgenden Visiten, wird als einmalig bestätigte Verschlechterung angesehen.  
c: Eine Verminderung des Scores um  $\geq$  10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert, gemessen an mindestens 2 aufeinanderfolgenden Visiten, wird als einmalig bestätigte Verschlechterung angesehen.  
d: Größenordnung des HR nicht interpretierbar (0 Ereignisse im Gefitinibarm)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EORTC QLQ-LC13: lungenkrebspezifisches Ergänzungsmodul zum EORTC QLQ-C30; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugte

Studie Endpunktkategorie	Dacomitinib		Gefitinib		Dacomitinib vs. Gefitinib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Endpunkt Zeitpunkt					HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
Bezeichnung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Dacomitinib vs. Gefitinib (Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19)

Studie Endpunktkategorie	Dacomitinib			Gefitinib			Dacomitinib vs. Gefitinib
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>b</sup> (SE)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>b</sup> (SE)	
<b>ARCHER 1050</b>							
<b>Morbidity</b>							
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS	224	73,05 (19,62)	0,31 (1,38)	221	74,71 (17,62)	1,19 (2,17)	-0,88 [-5,94; 4,18]; 0,733
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: MMRM mit Kovariablen Behandlung, Zeit, Ausgangswert und Behandlung x Zeit Interaktion EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; MD: Mittelwertdifferenz; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus							

Auf Basis der verfügbaren Daten kann für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Hinweis auf und für die Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials zunächst maximal ein Anhaltspunkt, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden, endpunktspezifisch wird jedoch die Aussagesicherheit der Ergebnisse gegebenenfalls nicht herabgestuft.

## **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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

## **Morbidität**

### ***Symptomatik, erhoben über EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) und EORTC QLQ-LC13 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.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für alle Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 einen Zusatznutzen als nicht belegt ansieht.

### ***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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

### ***Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)***

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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität*****EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)***

*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.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für alle Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 einen Zusatznutzen als nicht belegt ansieht.

*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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

**Nebenwirkungen**

*Gesamtrate 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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

*Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )*

Für die Gesamtrate der schweren UEs 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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

*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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

### *Spezifische UEs*

In der Studie ARCHER 1050 liegt eine Vielzahl von spezifischen UEs mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen vor. Sie werden im Folgenden nach Effektrichtung und Effektgröße geordnet beschrieben.

### *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  $\geq 3$ )
- Stomatitis (PT, UEs)
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Systemorganklasse [SOC] des MedDRA, schwere UEs mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), hierunter insbesondere Dermatitis akneiform (PT, schwere UEs mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
- trockene Haut (PT, UEs)
- Alopezie (PT, UEs)
- Paronychie (PT, schwere UEs mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
- 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  $\geq 3$ ) wird aufgrund der Größe des Effekts ein Hinweis auf einen höheren Schaden abgeleitet.

Der pU leitet für diese Endpunkte ebenfalls jeweils einen höheren Schaden ab.

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

- Untersuchungen (SOC, schwere UEs mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) mit PT Alaninaminotransferase erhöht (schwere UEs mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
- Rückenschmerzen (PT, UEs)

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

Dies entspricht der Einschätzung des pU, wobei er zur SOC Untersuchungen keine Aussage macht, da die zugehörigen PTs in ihrer Genese zu unterschiedlich seien.

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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

#### **2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Subgruppenergebnisse liegen nicht für alle in die vorliegende Bewertung eingeschlossenen Endpunkte bzw. Operationalisierungen vor. Dies betrifft insbesondere die patientenberichteten Endpunkte (EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13 sowie EQ-5D VAS). Der pU legt in seinem Dossier Subgruppenanalysen nur für seine primäre Analyse dieser Endpunkte vor, d. h. für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Für die vorliegende Bewertung wird allerdings die Zeit bis zur (erstmalig) bestätigten Verschlechterung als die sinnvollere Operationalisierung angesehen und zur Bewertung herangezogen (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2).

Da für den Endpunkt Gesamtüberleben kein Beleg für eine Effektmodifikation auftritt und Subgruppenanalysen für alle Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität fehlen, werden Subgruppen im Rahmen dieser Nutzenbewertung nicht betrachtet.

#### **2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [7].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

#### **Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und den Nebenwirkungen**

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Die Symptomskalen der Fragebogen EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13 werden als nicht schwerwiegende / nicht schwere Endpunkte angesehen. Es liegen keine Informationen zu absoluten Schwellenwerten der EORTC-Skalen vor, die auf einer Skala einen Übergang von nicht schwerer zu schwerer Ausprägung eines Symptoms oder Folgekomplikation markieren. Zudem zeigen die Daten, dass die Werte sowohl zu Studienbeginn als auch zu Studienende jeweils im unteren Viertel der jeweiligen Symptomskala liegen.

Bei Endpunkten zu spezifischen Nebenwirkungen werden bevorzugt Ereignisse mit schweren Ausprägungen (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) betrachtet. Alle übrigen Endpunkte zu spezifischen Nebenwirkungen mit statistisch signifikanten Effekten werden der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet, da die in diese Endpunkte eingehenden Ereignisse überwiegend nicht schwerwiegend / nicht schwer waren.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dacomitinib vs. Gefitinib (Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19)

Endpunktkategorie Endpunkt	Dacomitinib vs. Gefitinib Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MD Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	34,1 vs. 26,8 HR: 0,76 [0,58; 0,99] p = 0,044 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie Mortalität $0,95 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
<b>Morbidität</b>		
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)		
Fatigue	29,0 vs. n. e. HR: 1,30 [0,95; 1,76] p = 0,090	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit / Erbrechen	n. e. vs. n. e. HR: 1,44 [0,93; 2,22] p = 0,099	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	33,7 vs. n. e. HR: 1,40 [1,02; 1,93] HR <sup>c</sup> : 0,71 [0,52; 0,98] p = 0,036	Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt <sup>d</sup>
Dyspnoe	n. e. vs. n. e. HR: 1,03 [0,68; 1,55] p = 0,897	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	n. e. vs. n. e. HR: 1,09 [0,73; 1,63] p = 0,662	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitlosigkeit	n. e. vs. n. e. HR: 1,61 [1,16; 2,24] HR <sup>c</sup> : 0,62 [0,45; 0,86] p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
Obstipation	n. e. vs. n. e. HR: 0,82 [0,51; 1,30] p = 0,393	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	0,5 vs. 40,2 HR: 3,45 [2,65; 4,49] HR <sup>c</sup> : 0,29 [0,22; 0,38] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $KI_o \leq 0,80$ geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dacomitinib vs. Gefitinib  
(Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19)  
(Fortsetzung)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Dacomitinib vs. Gefitinib Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MD Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
EORTC QLQ-LC13		
Dyspnoe	40,2 vs. n. e. HR: 0,99 [0,72; 1,37] p = 0,957	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Husten	n. e. vs. n. e. HR: 0,86 [0,52; 1,41] p = 0,538	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Hämoptyse	n. e. vs. n. e. HR: 0,77 [0,37; 1,61] p = 0,485	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
wunder Mund	0,5 vs. n. e. HR: 3,27 [2,45; 4,35] HR <sup>c</sup> : 0,31 [0,23; 0,41] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI <sub>o</sub> < 0,80 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
Dysphagie	n. e. vs. n. e. HR: 2,47 [1,62; 3,77] HR <sup>c</sup> : 0,40 [0,27; 0,62] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI <sub>o</sub> < 0,80 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
periphere Neuropathie	6,3 vs. n. e. HR: 2,84 [2,06; 3,92] HR <sup>c</sup> : 0,35 [0,26; 0,49] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI <sub>o</sub> < 0,80 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
Alopezie	5,6 vs. n. e. HR: 1,68 [1,26; 2,24] HR <sup>c</sup> : 0,60 [0,45; 0,79] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI <sub>o</sub> < 0,80 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
Brustschmerzen	n. e. vs. n. e. HR: 0,81 [0,51; 1,30] p = 0,375	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen in Arm / Schulter	n. e. vs. n. e. HR: 0,90 [0,59; 1,36] p = 0,612	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dacomitinib vs. Gefitinib (Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19) (Fortsetzung)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Dacomitinib vs. Gefitinib Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MD Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
sonstige Schmerzen	n. e. vs. n. e. HR: 1,61 [1,11; 2,35] HR <sup>c</sup> : 0,62 [0,43; 0,90] p = 0,012	Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt <sup>d</sup>
<b>Gesundheitszustand</b>		
EQ-5D VAS	0,31 vs. 1,19 <sup>e</sup> MD: -0,88 [-5,94; 4,18]; p = 0,733	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
<b>EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)</b>		
globaler Gesundheitsstatus	26,3 vs. n. e. HR: 1,99 [1,41; 2,81] HR <sup>c</sup> : 0,50 [0,36; 0,71] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität $KI_o < 0,75$ und Wahrscheinlichkeit $\geq 5\%$ geringerer Nutzen, Ausmaß: erheblich
körperliche Funktion	n. e. vs. n. e. HR: 1,38 [0,94; 2,04] p = 0,099	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	n. e. vs. n. e. HR: 1,48 [1,07; 2,05] HR <sup>c</sup> : 0,68 [0,49; 0,93] p = 0,016 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
emotionale Funktion	n. e. vs. n. e. HR: 1,29 [0,85; 1,96] p = 0,236	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	20,5 vs. n. e. HR: 1,40 [1,03; 1,91] HR <sup>c</sup> : 0,71 [0,52; 0,97] p = 0,031 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
soziale Funktion	n. e. vs. n. e. HR: 1,45 [1,07; 1,96] HR <sup>c</sup> : 0,69 [0,51; 0,93] p = 0,013 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen, Ausmaß: gering

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dacomitinib vs. Gefitinib  
(Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19)  
(Fortsetzung)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Dacomitinib vs. Gefitinib Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MD Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	n. e. vs. n. e. HR: 1,20 [0,84; 1,74] p = 0,321	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	5,6 vs. 23,5 HR: 1,89 [1,46; 2,45] HR <sup>c</sup> : 0,53 [0,41; 0,68] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75 und Wahrscheinlichkeit $\geq 5$ % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 1,31 [0,81; 2,11] p = 0,266	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Diarrhö (PT, schwere UEs mit CTCAE- Grad $\geq 3$ )	n. e. vs. n. e. HR: 10,22 [2,39; 43,77] HR <sup>c</sup> : 0,10 [0,02; 0,42] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75 und Wahrscheinlichkeit $\geq 5$ % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Stomatitis (PT, UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 3,40 [2,35; 4,92] HR <sup>c</sup> : 0,29 [0,20; 0,43] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs mit CTCAE-Grad $\geq 3$ ), hierunter insbesondere Dermatitis akneiform (PT)	n. e. vs. n. e. HR: 14,47 [5,82; 35,94] HR <sup>c</sup> : 0,07 [0,03; 0,17] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75 und Wahrscheinlichkeit $\geq 5$ % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
trockene Haut (PT, UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 1,74 [1,16; 2,61] HR <sup>c</sup> : 0,57 [0,38; 0,86] p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 $\leq$ KI <sub>o</sub> < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: gering

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dacomitinib vs. Gefitinib  
(Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19)  
(Fortsetzung)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Dacomitinib vs. Gefitinib Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MD Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
Alopezie (PT, UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 2,02 [1,28; 3,20] HR <sup>c</sup> : 0,50 [0,31; 0,78] p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Brustkorbschmerz (PT, UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,57 [0,33; 0,96] p = 0,032	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI <sub>0</sub> < 1,00 höherer / geringerer Schaden nicht belegt <sup>d</sup>
Paronychie (PT, schwere UEs mit CTCAE ≥ 3)	n. e. vs. n. e. HR: 5,82 [1,70; 19,87] HR <sup>c</sup> : 0,17 [0,05; 0,59] p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,75 und Wahrscheinlichkeit ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Konjunktivitis (PT, UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 4,87 [2,44; 9,72] HR <sup>c</sup> : 0,21 [0,10; 0,41] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediastinum (SOC, UEs)	10,2 vs. 16,3 HR: 1,33 [1,02; 1,74] HR <sup>c</sup> : 0,75 [0,57; 0,98] p = 0,035	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI <sub>0</sub> < 1,00 höherer / geringerer Schaden nicht belegt <sup>d</sup>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, UEs)	15,9 vs. 25,8 HR: 1,45 [1,09; 1,93] HR <sup>c</sup> : 0,69 [0,52; 0,92] p = 0,011	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI <sub>0</sub> < 1,00 höherer / geringerer Schaden nicht belegt <sup>d</sup>
Rückenschmerzen (PT, UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,41 [0,23; 0,72] p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Augenerkrankungen (SOC, UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 2,03 [1,21; 3,39] HR <sup>c</sup> : 0,49 [0,29; 0,83] p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI <sub>0</sub> < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: gering

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dacomitinib vs. Gefitinib (Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19) (Fortsetzung)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Dacomitinib vs. Gefitinib Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MD Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
Untersuchungen (SOC, schwere UEs mit CTCAE-Grad $\geq 3$ ), hierunter insbesondere Alaninaminotransferase erhöht	n. e. vs. n. e. HR: 0,44 [0,25; 0,77] p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt  b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (<math>KI_o</math>)  c: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens  d: Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.  e: Änderung zum Ausgangswert  f: Größenordnung des HR nicht interpretierbar (0 Ereignisse im Gefitinibarm)</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EORTC QLQ-LC13: lungenkrebspezifisches Ergänzungsmodul zum EORTC QLQ-C30; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions Questionnaire; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, <math>KI_o</math>: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>		

### 2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dacomitinib im Vergleich zu Gefitinib (Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19)

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering ▪ Gesamtüberleben	–
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen; Ausmaß: beträchtlich, abgebildet in: ▪ Diarrhö ▪ wunder Mund ▪ Dysphagie ▪ periphere Neuropathie ▪ Alopezie Ausmaß: gering ▪ Appetitlosigkeit
–	gesundheitsbezogene Lebensqualität: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen; Ausmaß: erheblich ▪ globaler Gesundheitsstatus Ausmaß: gering ▪ Rollenfunktion ▪ kognitive Funktion ▪ soziale Funktion
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ SOC Untersuchungen (CTCAE-Grad $\geq 3$ ), insbesondere PT Alaninaminotransferase erhöht	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, insbesondere PT Dermatitis akneiform  schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich, abgebildet in: ▪ Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ); ▪ spezifische schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ): ▫ PT Diarrhö ▫ PT Paronychie
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ PT Rückenschmerzen	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, abgebildet in: ▪ PT Stomatitis (Ausmaß: beträchtlich) ▪ PT Alopezie (Ausmaß: beträchtlich) ▪ PT Konjunktivitis (Ausmaß: beträchtlich) ▪ PT Trockene Haut (Ausmaß: gering) ▪ SOC Augenerkrankungen (Ausmaß: gering)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: bevorzugte Bezeichnung; SOC: Systemorganklasse	

In der Gesamtschau 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.

Zusammenfassend ist für erwachsene Patientinnen und Patienten in Erstlinientherapie mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19 ein Zusatznutzen von Dacomitinib gegenüber Gefitinib nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diese Patientengruppe einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ableitet.

### **2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien**

#### **ARCHER 1050**

Mok TS, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S et al. Improvement in overall survival in a randomized study that compared dacomitinib with gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer and EGFR-activating mutations. *J Clin Oncol* 2018; 36(22): 2244-2250.

Pfizer. ARCHER 1050: a randomized, open-label, phase 3, efficacy and safety study of dacomitinib (PF 00299804) versus gefitinib for the first line treatment of locally advanced or metastatic non small cell lung cancer in subjects with epidermal growth factor receptor (EGFR) activating mutation(s): clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 25.10.2018 [Zugriff: 20.05.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-004977-23/results>.

Pfizer. ARCHER 1050: a randomized, open-label, phase 3, efficacy and safety study of dacomitinib (PF-00299804) versus gefitinib for the first line treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer in subjects with epidermal growth factor receptor (EGFR) activating mutation(s): study DP312804/A7471050: supplemental clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

Pfizer. ARCHER 1050: a randomized, open-label, phase 3, efficacy and safety study of dacomitinib (PF-00299804) versus gefitinib for the first line treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer in subjects with epidermal growth factor receptor (EGFR) activating mutation(s): study DP312804/A7471050; additional report (interim) [unveröffentlicht]. 2017.

Pfizer. ARCHER 1050: a randomized, open-label, phase 3, efficacy and safety study of dacomitinib (PF-00299804) versus gefitinib for the first line treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer in subjects with epidermal growth factor receptor (EGFR) activating mutation(s): study DP312804/A7471050; clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.

Pfizer. ARCHER 1050: a randomized, open-label, phase 3, efficacy and safety study of dacomitinib (PF-00299804) versus gefitinib for the first line treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer in subjects with epidermal growth factor receptor (EGFR) activating mutation(s): study DP312804/A7471050: Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.

SFJ LungCancer. ARCHER 1050: a randomized, open-label, phase 3, efficacy and safety study of dacomitinib (PF 00299804) versus gefitinib for the first line treatment of locally advanced or metastatic non small cell lung cancer in subjects with epidermal growth factor receptor (EGFR) activating mutation(s) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 20.05.2019]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-004977-23](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004977-23).

SFJ Pharmaceuticals. ARCHER1050: a study of dacomitinib vs. gefitinib in 1st-line treatment of advanced NSCLC: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 17.04.2019 [Zugriff: 20.05.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01774721>.

SFJ Pharmaceuticals. ARCHER1050: a study of dacomitinib vs. gefitinib in 1st-line treatment of advanced NSCLC: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 17.04.2019 [Zugriff: 20.05.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01774721>.

Wu YL, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(11): 1454-1466.

## **2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen**

### **2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Dacomitinib (Stand zum 20.03.2019)
- bibliografische Recherche zu Dacomitinib (letzte Suche am 20.03.2019)
- Suche in Studienregistern zu Dacomitinib (letzte Suche am 20.03.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Dacomitinib (letzte Suche am 13.05.2019)

Der pU hat in seinem Dossier keine relevante Studie zur Fragestellung 2 vorgelegt. Auch durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

### **2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

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.

### **2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Da der pU keine Daten für die vorliegende Fragestellung vorlegt, ist ein Zusatznutzen von Dacomitinib in dieser Indikation nicht belegt.

### **2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien**

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine Daten für Fragestellung 2 vorgelegt hat.

## 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Dacomitinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Dacomitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	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 <b>Gefitinib</b> oder Erlotinib	Zusatznutzen nicht belegt <sup>b</sup>
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"> <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 Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)<sup>c</sup></li> <li>▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel und</li> <li>▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-PS 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung)</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>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 <b>fett</b> markiert.</p> <p>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 <math>\geq 2</math> übertragen werden können.</p> <p>c: verordnungsfähig trotz nicht zugelassenem Anwendungsgebiet; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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

## **2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

### **2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)**

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt für Fragestellung 1 Gefitinib als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dies ist eine der 3 Optionen (Afatinib, Gefitinib oder Erlotinib), die der G-BA für diese Patientenpopulation festgelegt hat (siehe Abschnitt 2.2).

Für Fragestellung 2 benennt der pU keine zweckmäßige Vergleichstherapie. Er erwähnt zwar die Festlegung des G-BA, leitet daraus aber kein Vorgehen für Patienten mit anderen EGFR-Mutationen als L858R oder del 19 ab. Da er keine Studie mit dieser Patientenpopulation einschließt (siehe Abschnitt 2.4), hat dies keine Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

### **2.6.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)**

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

#### **Fragestellung**

Die Fragestellung des pU umfasst erwachsene Patientinnen und Patienten, die Dacomitinib in Erstlinientherapie für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte NSCLC mit EGFR-aktivierenden Mutationen erhalten. Patientinnen und Patienten mit den Mutationen LR858 oder del 19 ordnet der pU Patientenpopulation a) zu (entspricht Fragestellung 1), Patientinnen und Patienten mit anderen EGFR-aktivierenden Mutationen Patientenpopulation b) (entspricht Fragestellung 2). Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Population a) bestimmt der pU dabei Gefitinib, für Population b) eine patientenindividuelle Therapie entsprechend den Vorgaben des G-BA. Die Bewertung soll anhand verschiedener Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen erfolgen, die aus Sicht des pU patientenrelevant sind (siehe hierzu Abschnitt 2.6.4.3.2). Die Nutzenbewertung erfolgt anhand von RCTs. Dieses Vorgehen ist sachgerecht und wird für die vorliegende Nutzenbewertung übernommen.

#### **Einschlusskriterien**

Die Einschlusskriterien des pU sind bis auf den folgenden Punkt sachgerecht:

#### ***Endpunkte***

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.6.4.3.2 zu finden.

### **2.6.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)**

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

#### **2.6.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung**

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

#### **Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

##### ***Studienliste des pU***

Die Überprüfung der Studienliste des pU ergab keine Hinweise auf Unvollständigkeit.

##### ***Bibliografische Recherche***

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

##### ***Suche in Studienregistern***

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

##### ***Zusammenfassung***

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Dabei wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

#### **2.6.3.2 Studienpool**

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU umfasst die RCT ARCHER 1050. Sie ist für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung relevant (Patientinnen und Patienten mit L858R- oder del 19-

Mutation). Für Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen) liegt keine relevante Studie vor.

#### **2.6.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)**

##### **2.6.4.1 Studiendesign und Population**

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.1, 4.2.5.2, 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Der pU beschreibt, dass Design und Methodik der Studie ARCHER 1050 gemäß des CONSORT-Statements beschrieben werden.

Die Patientenpopulation der Studie wird in Modul 4 A des Dossiers anhand der Merkmale Alter, Geschlecht, Region, Rasse, Raucherstatus, Gewicht, ECOG-PS-Status, EGFR-Mutation, Anzahl der Zielläsionen zu Studienbeginn, Anzahl involvierter Erkrankungslokalisationen, Zeitspanne seit der histopathologischen Diagnose, vorherigen Krebsbehandlungen und Krankheitsstadium bei Screening beschrieben. Dies ist für die Charakterisierung der Population ausreichend.

Der pU berichtet für alle patientenrelevanten Endpunkte (siehe Abschnitt 2.3.2.1) Ergebnisse zum aktuellen Datenschnitt vom 17.02.2017. Lediglich für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) stellt er ausschließlich Ergebnisse der finalen PFS-Analyse vom 29.07.2016 dar. Da PFS kein für die vorliegende Bewertung relevanter Endpunkt ist (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2), ist dies für die vorliegende Bewertung ohne Bedeutung.

Die in der Studie untersuchte Population stammt zu über 75 % aus dem ostasiatischen Raum (China, Hongkong, Japan, Republik Korea). Die verbleibenden Patientinnen und Patienten stammen aus Italien, Polen oder Spanien. Dies ist ggf. bei der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext zu berücksichtigen.

##### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Nach Auffassung des pU weicht das Patientenkollektiv der Studie ARCHER 1050 nicht von dem in Deutschland ab. Er bezieht sich hierbei vor allem auf das Alter, das Geschlechterverhältnis, die Anteile von Rauchern, ehemaligen Rauchern und Nichtrauchern sowie die auf die Studienmedikation folgenden systemischen Therapien. Als Vergleich zieht er die Beobachtungsstudie REASON [8], das Register CRISP der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie [9] sowie die Leitlinie Lungenkarzinom der DGHO [6] heran. Die Daten der Studie seien grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

#### **2.6.4.2 Verzerrungspotenzial**

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten und der Ergebnissicherheit befindet sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbogen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Das geplante Vorgehen des pU ist sachgerecht.

Die Angaben des pU zum endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu den eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Die Bewertung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der pU schätzt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die Studie ARCHER 1050 als niedrig ein. Diese Einschätzung ist sachgerecht.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtmortalität wird in Übereinstimmung mit dem pU als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für die Endpunkte zu Symptomatik, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Gesundheitszustand gemessen mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D VAS sowie für die eingeschlossenen Endpunkte zu Nebenwirkungen mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UEs wird aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen und vermutlich unterschiedlich langen Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 10) als hoch eingestuft. Zusätzlich trägt für die Endpunkte zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu nicht schweren/nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen das offene Studiendesign bei subjektiver Endpunkterhebung zu einem hohen Verzerrungspotenzial bei. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs führt das offene Studiendesign zu einem hohen Verzerrungspotenzial. Der pU gelangt bei seiner Bewertung des Verzerrungspotenzials zu übereinstimmenden Ergebnissen.

#### **2.6.4.3 Ergebnisse**

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) und zu Studienergebnissen in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

### 2.6.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

#### Statistische Methodik und Effektmaße

Der pU präsentiert zur Auswertung aller Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen Ereigniszeitanalysen und verwendet Cox-Proportional-Hazards-Modelle mit Effektmaß Hazard Ratio (HR) und Log-Rank-Tests, jeweils stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren Rasse (japanisch vs. festlandchinesisch vs. sonstig ostasiatisch vs. nicht asiatisch) und EGFR-Mutationsstatus (del 19 vs. L858R). Ergänzend stellt der pU zur Auswertung stetiger Zielvariablen Ergebnisse gemischter Modelle mit Messwiederholungen (MMRM) dar. Abweichend zu den im Studienbericht durchgeführten Analysen modelliert der pU für die Auswertungen des für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten, aktuellen Datenschnitts die Variable Zeit als kategoriale Variable und begründet dies mit einer verbesserten Modellanpassung. Zur Bewertung der klinischen Relevanz zieht der pU standardisierte Mittelwertdifferenzen (Hedges' g) unter Verwendung einer Irrelevanzschwelle von 0,2 heran. Zudem stellt der pU für binäre Endpunkte Ergebnisse zu den Effektmaßen relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und absolute Risikoreduktion (ARR) dar. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden primär Ereigniszeitanalysen (Effektmaß HR) herangezogen mit Ausnahme des Endpunktes EQ-5D VAS, für den die Ergebnisse der MMRM-Analysen berücksichtigt werden.

#### Sensitivitätsanalysen

Für die Skalen EORTC QLQ-C30/LC13 und EQ-5D VAS stellt der pU neben der im Dossier primär verwendeten Operationalisierung Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung weitere Auswertungen zur Zeit bis zur (einmalig) bestätigten Verschlechterung als Sensitivitätsanalyse dar. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Zeit bis zur (einmalig) bestätigten Verschlechterung als primär relevante Operationalisierung herangezogen.

### 2.6.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

#### *Mortalität*

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

#### *Morbidität*

- PFS: nicht eingeschlossen

Der Endpunkt PFS ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression oder Tod aus jeglichem Grund. Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgte anhand bildgebender Verfahren unter Anwendung der Response-Evaluation-Criteria-in-Solid-Tumors(RECIST)-Kriterien (Version 1.1).

Der pU führt mehrere Gründe auf, wegen derer er den Endpunkt als patientenrelevant einstuft. So führe eine Verlängerung des PFS zu einer Verzögerung oder Verminderung von progressionsassoziierten Symptomen. Weiterhin stehe bei einer nicht kurativen Behandlung der

Erhalt einer bestmöglichen Lebensqualität im Vordergrund, was nur durch Vermeidung eines symptomatischen Progresses erreichbar sei. Weiter habe die PFS-Erhebung durch einen unabhängigen, verblindeten Review eine hohe Aussagekraft. Ein die Patienten belastender Progress könne bereits vor dem Auftreten von Symptomen erkannt werden. Zudem werde das PFS neben der Verbesserung der Symptomatik von Patientinnen und Patienten als besonders wichtig bewertet [10].

Der Argumentation des pU wird dahin gehend nicht gefolgt, als dass sich in der vorliegenden Bewertungssituation allein durch die Verwendung eines bildgebenden Verfahrens eine Patientenrelevanz des Endpunktes PFS ergeben würde. Den Ausführungen des pU lässt sich auch nicht entnehmen, dass eine mögliche Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomatik allein anhand bildgebender Verfahren bewertet werden könnte. Mit den in der Studie verwendeten Skalen wäre es jedoch möglich gewesen, den Einfluss der Progression auf die Symptomatik oder die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu messen, sofern sie auch nach Auftreten einer Progression weiter eingesetzt würden. Gleiches gilt für Nebenwirkungen, die nach Progression und dem damit einhergehenden Wechsel der Therapie auftreten. Eine Weiterbeobachtung über das Therapieende hinaus würde geeignetere Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zur Symptomatik über alle folgenden Therapielinien hinweg liefern als die radiologische Progression. Den Ausführungen des pU lässt sich auch nicht entnehmen, dass der Endpunkt PFS ein hinreichend valides Surrogat für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und Symptomatik darstellt. Hierfür wäre eine systematische Informationsbeschaffung nach entsprechenden Studien und eine methodisch adäquate Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Surrogatendpunkt PFS und den interessierenden Endpunkten erforderlich [11].

#### ▪ Symptomatik

Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie ARCHER 1050 mit den Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie den Skalen des lungenkrebspezifischen Ergänzungsmoduls EORTC QLQ-LC13 erfasst [12-14].

- EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen): eingeschlossen
- EORTC QLQ-LC13: eingeschlossen

Der EORTC QLQ-C30 erhebt sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch generelle Symptome von Krebspatientinnen und -patienten. Das Instrument besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus, Funktionsskalen sowie Symptomskalen (inklusive Symptome, die mit einzelnen Items erhoben werden) und dem Item finanzielle Schwierigkeiten. Die Symptomskalen umfassen Fatigue, Übelkeit / Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation und Diarrhö (für die Funktionsskalen siehe unten zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität). Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 (für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus: 1 bis 7) bewertet und zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten beim globalen Gesundheitsstatus sowie den Funktionsskalen einen besseren Gesundheitsstatus

bzw. eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität und bei den Symptomskalen stärkere Symptome. Die einzelnen Komponenten des Fragebogens werden separat ausgewertet. Der pU ordnet die Symptomskalen des Instruments der Morbidität zu, die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Der pU bezieht in seine Auswertung auch das Item finanzielle Schwierigkeiten mit ein. In die vorliegende Bewertung wird es jedoch nicht eingeschlossen, da es kein Symptom abbildet.

Zusätzlich wurde der EORTC QLQ-LC13 zur Erhebung spezifischer Symptomatik bei Patientinnen und Patienten mit Lungenkrebs in der Studie angewendet. Dieser Fragebogen ist eine Ergänzung zum EORTC QLQ-C30 und sollte in Kombination mit diesem verwendet werden [14].

Der pU stellt in seinem Dossier verschiedene Auswertungen der Fragebogen dar. Neben MMRM-Analysen der Veränderung zu Studienbeginn handelt es sich um 2 verschiedene Responderanalysen. Die primäre Analyse des pU ist die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Als Ereignis zählt dabei eine einmalige Erhöhung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert. Weiterhin zeigt der pU als Sensitivitätsanalyse eine Auswertung, bei der eine Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte an mindestens 2 aufeinanderfolgenden Visiten als Ereignis gewertet wird. Dies bezeichnet der pU als Zeit bis zur andauernden Verschlechterung. Diese Auswertung war als „Time to Deterioration“ in der Studie präspezifiziert, allerdings nicht für alle EORTC-Skalen. Eine Auswertung war lediglich für die Endpunkte „Schmerzen in Arm / Schulter“, „Dyspnoe“, „Fatigue“ und „Husten“ vorgesehen. Die Auswertung für alle anderen EORTC-Skalen führt der pU post hoc für Modul 4 A des Dossiers durch.

Grundsätzlich wird eine Analyse der dauerhaften Verschlechterung als inhaltlich sinnvoll angesehen. Allerdings ist eine Verschlechterung an 2 aufeinanderfolgenden Visiten nicht ausreichend, um von einer andauernden Verschlechterung zu sprechen, zumal die Fragebogen anfänglich im Wochenabstand, ab dem 2. Therapiezyklus dann 1-mal monatlich abgefragt wurden. Dennoch liefert sie mehr Information zur Dauerhaftigkeit der Verschlechterung als die primäre Analyse des pU der einmaligen Verschlechterung. Deshalb und weil die Operationalisierung grundsätzlich in der Studie präspezifiziert war, wird sie in der vorliegenden Bewertung herangezogen. Sie wird allerdings im Rahmen der vorliegenden Bewertung zutreffender als „einmalig bestätigte Verschlechterung“ benannt.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen

Der Gesundheitszustand wurde über die EQ-5D-VAS erhoben. Auf der VAS schätzen die Patientinnen und Patienten ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) ein.

Der pU legt in Modul 4 A seines Dossiers Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und bis zur andauernden Verschlechterung vor. Diese waren in den Studien

nicht präspezifiziert. Der pU verwendet für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung primär eine Minimal important Difference (MID) von  $\geq 10$  Punkten. Um die Validität dieser MID zu zeigen, bezieht er sich auf die Arbeit Pickard 2007 [15]. Diese Arbeit ist jedoch nicht geeignet, die Validität einer MID für den EQ-5D VAS zu zeigen (siehe hierzu auch die Nutzenbewertung A18-33 [16]).

Die Responderanalysen des pU werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen (Ergebnisse sind ergänzend in Anhang D dargestellt). Geeignet sind jedoch Auswertungen der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert der EQ-5D VAS. Der pU legt hierzu eine MMRM-Analyse vor. Diese wird in die vorliegende Bewertung eingeschlossen.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

- gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen): eingeschlossen

Der pU ordnet die Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion) und den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Der pU führt für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 die gleichen Analysen durch wie für die Symptomskalen. Eine klinisch relevante Verschlechterung war dabei definiert als Verringerung des Scores um mindestens 10 Punkte.

Auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird die Auswertung der einmalig bestätigten Verschlechterung herangezogen, d. h. der Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert an 2 aufeinanderfolgenden Visiten.

### ***Nebenwirkungen***

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- Gesamtrate SUEs: eingeschlossen
- Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ): eingeschlossen
- Gesamtrate Behandlungsabbrüche wegen UEs: eingeschlossen
- spezifische UEs: teilweise eingeschlossen

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind.

Der pU hat Ereigniszeitanalysen für Endpunkte zu Nebenwirkungen nur für häufige Ereignisse vorgelegt (UEs  $\geq 15\%$ , SUEs  $\geq 2\%$ , schwere UEs  $\geq 5\%$  in mindestens 1 Behandlungsarm). Die Auswahl des pU wird für die vorliegende Bewertung übernommen. Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifische UEs ausgewählt:

- Diarrhö (PT, CTCAE  $\geq 3$ )
- Stomatitis (PT)
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, CTCAE  $\geq 3$ )
- trockene Haut (PT)
- Alopezie (PT)
- Paronychie (PT, CTCAE  $\geq 3$ )
- Konjunktivitis (PT)
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)
- Rückenschmerzen (PT)
- Augenerkrankungen (SOC)
- Untersuchungen (SOC, CTCAE  $\geq 3$ )

Um ein umfassenderes Bild der aufgetretenen UEs zu erhalten, werden in Anhang A zusätzlich alle UEs, SUEs, und schweren UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) dargestellt, die bei  $\geq 10$  Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Behandlungsarm auftraten. Zu spezifischen Abbrüchen wegen UEs legt der pU für den aktuellen Datenschnitt keine Ergebnisse vor, eine Begründung hierfür erfolgt im Dossier nicht. Da im Zeitraum vom 1. bis zum 2. Datenschnitt nur sehr wenige Ereignisse hinzugekommen sind, werden für Abbrüche wegen UEs ersatzweise die Ergebnisse des 1. Datenschnitts dargestellt.

Die weiteren vom pU vorgelegten Endpunkte zu UEs werden nicht in die vorliegende Bewertung eingeschlossen. Dabei handelt es sich um die Endpunkte Schleimhautentzündung (PT, UEs), Lungenembolie (PT, SUEs), tiefe Beinvenenthrombose (SUEs), Atemnot oder -fehler (PT, SUEs) und Dyspnoe (mit Ausnahme einer Dyspnoe aufgrund einer interstitiellen Lungenerkrankung [ILD]) (PT, SUEs). Diese werden bis auf Schleimhautentzündung auch im Studienprotokoll als UEs von besonderem Interesse genannt, aber im Studienbericht nicht gesondert ausgewertet. Keines dieser Ereignisse trat in einer Häufigkeit auf, die in die vom pU festgelegten Grenzen fällt.

Des Weiteren wertet der pU prädefinierte „Cluster“ von UEs aus. Diese umfassen kombinierte Endpunkte aus Gruppen von inhaltlich verwandten PTs. Laut Angaben im Studienbericht handelt es sich dabei zum Teil um standardisierte Abfragen (SMQ) des Medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA), bei anderen Clustern fehlen

Angaben zu ihrem zustande kommen. Der pU zeigt in Modul 4 A des Dossiers die Cluster „Diarrhö und assoziierte Nebenwirkungen“, „Hautausschlag / Dermatitis akneiformis“, „sonstige Hauttoxizitäten“, „Stomatitis“ und „leberbezogene Laboruntersuchungen“. Im Studienbericht werden jedoch weitere prädefinierte Cluster ausgewertet (Acute Renal Failure, Gastrointestinal Perforations, Hepatotoxicity, Interstitial Lung Disease, Keratitis, Left Ventricular Dysfunction, QT Interval Prolongation, Severe Skin Toxicity). Da im Studienbericht für diese Endpunkte keine Ereigniszeitanalysen vorliegen, kann nicht beurteilt werden, ob für sie statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vorliegen. Die Darstellung der vom pU definierten „Cluster“ ist daher inhaltlich unvollständig und wird nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

#### **2.6.4.3.3 Studienergebnisse**

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in Abschnitt 2.3.2.3 hinausgehenden Anmerkungen.

#### **2.6.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

##### **Methodik**

Das Dossier enthält in Modul 4 A in den Abschnitten 4.2.5.5 und 4.3.1.3.2 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Die Methodik zur Subgruppenanalyse wird nicht weiter kommentiert, da keine Subgruppenergebnisse dargestellt werden.

##### **Subgruppenergebnisse**

Der pU legt nicht für alle in seinem Dossier dargestellten Auswertungen patientenrelevanter Endpunkte auch Subgruppenanalysen vor. Sie fehlen vollständig für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung bei allen Endpunkten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingehen. Da außerdem für den Endpunkt Gesamtüberleben keine Effektmodifikationen bezüglich irgendeines Merkmals auftreten, wird auf die Darstellung von Subgruppenergebnissen verzichtet (siehe auch Abschnitt 2.3.2.4).

#### **2.6.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dacomitinib herangezogen.

#### **2.6.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)**

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dacomitinib herangezogen.

## **2.6.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)**

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dacomitinib herangezogen.

## **2.6.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)**

### **2.6.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU ordnet die RCT ARCHER 1050 der Evidenzstufe 1b zu. Er verweist auf die systematische Informationsbeschaffung, mit der die Vollständigkeit des Studienpools für die Patientenpopulation a) (entspricht Fragestellung 1) bestätigt sei. Zu Fragestellung 2 liegen keine relevanten Daten vor.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial stuft der pU trotz fehlender Verblindung von Patientinnen und Patienten sowie Behandlern als niedrig ein. Diese Einschätzung ist sachgerecht. Auf Endpunktebene stuft der pU alle patientenrelevanten Endpunkte außer dem Gesamtüberleben als hoch verzerrt ein. Dies führt er auf die fehlende Verblindung zurück. Diese Einschätzung ist zutreffend, es gibt allerdings noch weitere Aspekte, die bei Endpunkten zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen zu einem hohen Verzerrungspotenzial beitragen. Siehe hierzu die Abschnitte 2.3.1.2, 2.3.2.2 und 2.6.4.2.

Für die Endpunkte mit niedrigem Verzerrungspotenzial leitet der pU Hinweise, für solche mit hohem Verzerrungspotenzial Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen oder höheren Schaden ab. Diese Einschätzung wird auch für die vorliegende Bewertung vorgenommen.

### **2.6.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet insgesamt für Patientinnen und Patienten mit einer L858R- oder del 19-Mutation einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Dacomitinib im Vergleich zu Gefitinib ab. Dies begründet er mit einer Reduktion des Mortalitätsrisikos und einer verzögerten Krankheitsprogression.

Bei der Beurteilung von Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität stützt sich der pU auf die Auswertung zur einmaligen Verschlechterung. Verschlechterungen seien unter

Dacomitinib vereinzelt aufgetreten und durch Dosisreduktionen kontrollierbar gewesen. Er stellt fest, dass die Verschlechterungen insbesondere bei den Ereignissen mit statistisch signifikantem Unterschied sehr zeitnah zur Initiierung der Behandlung mit Dacomitinib aufgetreten seien. Die Ursache liege häufig im Auftreten von Nebenwirkungen begründet. Dies habe zu einer häufigeren Dosisreduktion von Dacomitinib im Vergleich zu Gefitinib geführt. Verbesserungen infolge von Dosisreduktionen könnten sich in den Ereigniszeitanalysen jedoch nicht widerspiegeln. Der pU zieht die Ergebnisse der MMRM-Analysen heran, um diese Aussage zu stützen. Da hiermit keine relevanten Effekte beobachtet werden konnten, geht der pU davon aus, dass die beobachteten Verschlechterungen temporär waren.

Die Einschätzung des pU ist nicht sachgerecht. Zum einen legt er keine Responderanalysen vor, in denen die Verschlechterung über einen längeren Zeitraum als 2 aufeinanderfolgende Visiten beobachtet wird. Diese Art der Auswertung kann nur als einmalig bestätigte Verschlechterung angesehen werden und erlaubt keine Aussage über die tatsächliche Dauer einer Verschlechterung gegenüber dem Behandlungsbeginn, insbesondere bei Erhebung in kurzen Abständen (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2). Weiterhin zeigt sich auch dann bei mehreren Endpunkten ein teils erheblich geringerer Nutzen, wenn die einmalig bestätigte Verschlechterung als Grundlage für die Nutzenbewertung herangezogen wird (siehe Abschnitt 2.3.3.2 und Modul 4 A des Dossiers, Tabellen 4-53 und 4-54).

Betrachtet man die Zeit bis zur einmalig bestätigten Verschlechterung der Lebensqualität sowie bis zum Eintreten von UEs, zeigt sich außerdem, dass die Ereignisse im Median teils wesentlich später eintreten als eine permanente Dosisreduktion von Dacomitinib (vgl. Tabelle 14 der vorliegenden Nutzenbewertung und Abbildung 3 in Modul 4 A des Dossiers). Diese erfolgt im Median nach 6,2 Monaten. Aus diesen Daten geht daher nicht hervor, dass eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen durch Dosisreduktionen vollständig kontrollierbar sind.

Drittens kann auch eine nur temporäre Verschlechterung eine bedeutende Belastung für die betroffenen Patientinnen und Patienten darstellen.

Die unter Dacomitinib häufiger als unter Gefitinib auftretenden UEs bezeichnet der pU als kontrollierbar und behandelbar, weshalb er lediglich einen Zusatznutzen als nicht belegt ansieht, aber keinen höheren Schaden ableitet. Auch dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. Vielmehr zeigen die Ergebnisse der Studie, dass im Vergleich zu Gefitinib eine erhöhte Belastung besteht, die sich in Nachteilen bei etlichen patientenberichteten Endpunkten niederschlägt.

Für Patientinnen und Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19 legt der pU keine Daten vor.

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Dacomitinib im Vergleich zu Gefitinib damit nicht belegt. Dies gilt für beide Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung.

## **2.6.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)**

### **2.6.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dacomitinib eingesetzt.

### **2.6.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dacomitinib herangezogen.

### **2.6.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

### **2.6.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.6.4.3.2 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU stellt das NSCLC nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation definiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach wird Dacomitinib als Monotherapie angewendet zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) [3].

Der pU operationalisiert bei der Herleitung der Zielpopulation die Patientengruppe mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC als Patientinnen und Patienten mit dem Stadium IIIB und IV gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der UICC der 7. Auflage [6].

Nach der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt sich die Zielpopulation in 2 Fragestellungen:

- erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19 (Fragestellung 1)
- erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19 (Fragestellung 2)

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU besteht für die Patientengruppe mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC in der Erstlinie ein hoher therapeutischer Bedarf an neuen Therapieoptionen, die zu einer Verlängerung der Überlebenszeit führen, die Krankheitsprogression hinauszögern und die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten erhalten.

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Als Ausgangswert für seine Berechnungen prognostiziert er die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2019 anhand der vom Robert Koch-Institut berichteten rohen Erkrankungsdaten der Jahre 2013, 2014 und der Prognose für 2018 [17] unter Hinzuziehung der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante 2A G1-L1-W2015: Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung) für das Jahr 2019 [18]. Unter der Annahme einer konstanten linearen Steigerung der Inzidenzrate bei Frauen sowie einer gleichbleibenden

Inzidenzrate bei Männern kalkuliert der pU die Inzidenz für das Jahr 2019 (57 377 Patientinnen und Patienten).

Anschließend grenzt er die Anzahl der Patientinnen und Patienten über mehrere Rechenschritte auf die GKV-Zielpopulation ein:

### **Schritt 1) Patientinnen und Patienten mit NSCLC**

Der pU ermittelt den Anteil (80,3 % bis 82,03 %) aus 2 verschiedenen Quellen: Bei der Bestimmung der Untergrenze referenziert der pU 2 Dossiers aus vorherigen Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet (Nintedanib und Ramucirumab, jeweils aus dem Jahr 2014 [19,20]). Darin wurde eine Registerdatenanalyse aus Deutschland mit 2315 Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom aus den Jahren 2009 bis 2014 angeführt, aus der sich ein Anteil von 80,3 % mit NSCLC ableitet. Die Obergrenze von 82,03 % entnimmt er den Angaben einer Registerdatenanalyse aus klinischen Registern der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) zusammen mit dem Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (KoQK) [21] mit dem Erhebungszeitraum 2002 bis 2011. Laut pU ergeben sich demnach 46 074 bis 47 066 Patientinnen und Patienten mit NSCLC.

### **Schritt 2) Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC**

Für die Bestimmung des Anteils zieht der pU 2 Quellen [21,22] heran: Anhand der deutschen Kohortenstudie von Boch et al. aus dem Jahr 2013 [21] berechnet er für die Untergrenze einen Anteil von 51,8 % der Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB und IV an allen Patientinnen und Patienten mit NSCLC. Boch et al. 2013 basiert dabei auf Daten zum Krankheitsstadium und EGFR-Mutationsstatus neu diagnostizierter Patientinnen und Patienten mit NSCLC. Die Obergrenze leitet er ebenfalls aus der Auswertung der Krebsregisterdaten ADT / KoQK ab. Den Daten liegt die Stadieneinteilung nach der UICC der 7. Auflage zugrunde. Er ermittelt so einen Anteil an Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB oder IV von 58,76 % (8,5 % mit Stadium IIIB und 50,27 % mit Stadium IV). Er verweist an dieser Stelle auf die Tragenden Gründe des G-BA zu den Beschlüssen zu 2 vorherigen Verfahren im Anwendungsgebiet, Alectinib und Ceritinib, jeweils aus dem Jahr 2018 [23,24]. Laut pU ergeben sich so 23 866 bis 27 656 Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC.

### **Schritt 3) Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und EGFR-Mutationen**

Der pU bestimmt eine Spanne von 4,9 % bis 11,0 % für den Anteil an Patientinnen und Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen. Für die Untergrenze zieht er die Studie Boch 2013 [22] heran. Für die Obergrenze verweist er auf eine Publikation zu einer Beobachtungsstudie aus Frankreich (NCT01700582), in der Ergebnisse zur Mutationstestung von 17 664 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC aus den Jahren 2012 bis 2013 beschrieben werden. Der Anteil an Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen wird

dort mit 11,0 % beziffert [25]. Der pU ermittelt demnach 1169 bis 3042 Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutationen für diesen Rechenschritt.

#### **Schritt 4): Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und EGFR-Mutationen, die für eine Erstlinienbehandlung infrage kommen**

Der pU definiert die Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, für die eine Erstlinientherapie infrage kommt, über die Anteile der Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten. Angaben zu diesem Anteil gewinnt der pU aus 2 Quellen:

Die Untergrenze der Spanne leitet er aus der EPICLIN-Lung-Studie ab. Dabei handelt es sich um eine nicht interventionelle Studie, welche 3508 Patientinnen und Patienten mit NSCLC aus 8 europäischen Ländern betrachtete. Darunter befanden sich 513 Patientinnen und Patienten aus 10 deutschen Zentren. Von den 211 deutschen Patientinnen und Patienten im Stadium IV erhielten in der EPICLIN-Lung-Studie 76,9 % eine Erstlinienbehandlung [26]. Als 2. Quelle (Obergrenze) bezieht sich der pU auf ein Dossier aus einem abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren [19]. Hierin wird eine deutsche Registeranalyse mit 1858 Patientinnen und Patienten aus den Jahren 2009 bis 2014 zitiert und daraus abgeleitet, dass 78,5 % der Patientinnen und Patienten mit NSCLC eine palliative Erstlinienbehandlung erhalten haben.

#### **Schritt 5) Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten, unter Berücksichtigung des EGFR-Mutationsstatus**

Der pU leitet für Patientinnen und Patienten, die entweder eine L858R oder eine del 19 aktivierende EGFR-Mutation aufweisen (Fragestellung 1) zunächst eine Spanne von 85 % bis 90 % aus dem The Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment Report der European Medicines Agency (EMA) [27] ab. Entsprechend müssten 10 % bis 15 % der Patientinnen und Patienten andere aktivierende EGFR-Mutationen als eine L858R- oder del 19-Mutation (Fragestellung 2) aufweisen. Der pU verwendet für die Fragestellung 2 anstelle der Spanne einen Mittelwert von 12,5 %.

Entsprechend berechnet der pU einen Anteil von 87,5 % (100 % minus 12,5 %) der Patientinnen und Patienten, die entweder eine L858R oder eine del 19 aktivierende EGFR-Mutation aufweisen (Fragestellung 1).

Der pU ermittelt demnach 787 bis 2090 Patientinnen und Patienten für die Fragestellung 1 und 112 bis 299 Patientinnen und Patienten für die Fragestellung 2.

#### **Schritt 6) Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Unter Berücksichtigung eines Anteils von 86,90 % GKV-Versicherter [18,28] berechnet der pU 684 bis 1817 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 1. Für Fragestellung 2 berechnet er 98 bis 260 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Folgende Aspekte sind bei der Herleitung jedoch kritisch zu sehen:

Als Ausgangsbasis seiner Berechnung berücksichtigt der pU für die Erstlinientherapie ausschließlich neu erkrankte Patientinnen und Patienten. Er begründet sein Vorgehen damit, dass in anderen Verfahren im Anwendungsgebiet [23,24,29,30] bei Wirkstoffen, die für eine Erstlinientherapie des fortgeschrittenen NSCLC zugelassen sind, regelhaft die Inzidenz für die Bestimmung der Patientenzahlen verwendet wurde. Die zu betrachtende Patientenpopulation lässt sich aber vielmehr in 2 Patientengruppen unterteilen [31]. Es ist davon auszugehen, dass neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten der Vorjahre in einem fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (Patientengruppe 1) bereits zielgerichtet behandelt wurden. Patientinnen und Patienten, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium progredieren und für eine Erstlinientherapie infrage kommen (Patientengruppe 2), werden mit diesem Vorgehen vernachlässigt.

Zu Schritt 1: Der vom pU angegebene Anteil des NSCLC an allen Lungenkarzinomen lässt sich rechnerisch nachvollziehen. Nähere Angaben zur Methodik bei der Einteilung in histologische Gruppen wären wünschenswert. Im Vergleich zu bisherigen Verfahren in ähnlichen Anwendungsgebieten liegen diese Anteilswerte jedoch in einer plausiblen Größenordnung.

Zu Schritt 2: Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB und IV wurde in vorherigen Dossierbewertungen im Anwendungsgebiet [32,33] abweichend eine höhere Obergrenze bis 65,1 % ausgewiesen und akzeptiert. Es besteht somit Unsicherheit bzgl. der vom pU gewählten Spanne, da diese auch höher liegen könnte.

Zu Schritt 4: Es ist anzumerken, dass grundsätzlich als Obergrenze alle Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC für eine Erstlinientherapie infrage kommen. Als Untergrenze könnten alle Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinienbehandlung erhalten haben, berücksichtigt werden.

Zu Schritt 5: Der pU gibt an, dass der von ihm verwendete Anteilswert dem CHMP Assessment Report der EMA [27] entnommen ist. In dem CHMP Assessment Report der EMA werden an der betreffenden Stelle 2 Quellen zitiert [34,35]. Bei diesen beiden Studien handelt es sich um Studien an verhältnismäßig wenigen Patientinnen und Patienten, die nicht in Deutschland durchgeführt worden sind. Für den Anteil der Patientinnen und Patienten, die entweder eine L858R oder eine del 19 aktivierende EGFR-Mutation aufweisen (Fragestellung 1) wurde in vorherigen Dossierbewertungen im Anwendungsgebiet [31,36] ein etwas niedrigerer Anteil von 83 % aus einer Publikation von Gahr 2013 angesetzt und für Fragestellung 2 ein entsprechend höherer Anteil. Bei der Publikation von Gahr 2013 handelt es sich um eine Untersuchung an über 1000 deutschen Patientinnen und Patienten mit NSCLC, bei denen der

Mutationsstatus getestet wurde. Diese Quelle erscheint für den deutschen Versorgungskontext plausibler.

Unter Berücksichtigung einer differenzierteren Betrachtung der Patientinnen und Patienten aus den Vorjahren sind die Angaben unterschätzt, da insbesondere Patientinnen und Patienten, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium progredieren, vernachlässigt werden. Zudem könnte die Obergrenze für den Anteil lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC (Schritt 2) höher liegen.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU berechnet auf Basis von Daten des Robert Koch-Instituts [17] eine Steigerung der Inzidenz und der Prävalenz der Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom insgesamt in den nächsten Jahren. Er weist darauf hin, dass die Angaben mit Unsicherheit behaftet sind, da unklar ist, inwieweit sich die Prognose aufgrund unterschiedlichen Alters und Raucherstatus auf die GKV-Zielpopulation mit aktivierenden EGFR-Mutationen übertragen lässt.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für Dacomitinib zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) verschiedene zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt:

- erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19 (Fragestellung 1):
  - Afatinib oder Gefitinib oder Erlotinib
- erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19 (Fragestellung 2). Dabei handelt es sich um patientenindividuelle Therapien in Abhängigkeit von der aktivierenden EGFR-Mutation unter Auswahl von:
  - Afatinib oder Gefitinib oder 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)
- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel
- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-PS 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung)

### 3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [3,4,37-45].

Laut Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ist für carboplatinhaltige Arzneimittel in der Kombinationstherapie bei NSCLC eine Wiederholung der Therapie alle 3 bis 4 Wochen empfohlen [46]. Der pU legt für die Kombinationstherapie mit Carboplatin eine 3-wöchige Zyklusdauer zugrunde. Des Weiteren geht er bei der Anzahl der Behandlungen bzw. der Behandlungsdauer sowie der Dosierung der Kombinationspartner (Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel, Pemetrexed, Vinorelbin, nab-Paclitaxel) von den gleichen Angaben aus wie bei einer Kombination mit Cisplatin.

### 3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen überwiegend den Fachinformationen [3,4,37-45].

Der Verbrauch der Wirkstoffe in den Kombinationstherapien richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF) der Patientinnen und Patienten. Für seine Berechnungen legt der pU die DuBois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß aktueller Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2018 zugrunde [47].

Den Verbrauch für Carboplatin mit maximal 500 mg/m<sup>2</sup> KOF entnimmt der pU der Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [46]. Der pU setzt für die erforderliche Wirkstoffmenge pro Gabe eine Durchstechflasche mit 600 mg sowie eine Durchstechflasche mit 450 mg an. Mit einer höheren Anzahl an Durchstechflaschen (2-mal 450 mg plus 1-mal 50 mg) lässt sich ein geringerer Verwurf und eine wirtschaftlichere Alternative darstellen.

Der pU beschreibt, dass er für alle Kombinationen von Cisplatin mit einem 2. Wirkstoff eine Dosierung von 75 mg/m<sup>2</sup> bis 100 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin pro KOF je Gabe ansetzt. Bei der Kombination von Cisplatin plus Docetaxel wird Cisplatin laut Fachinformation [42] ausschließlich in einer Dosierung von 75 mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben, ebenso bei der Kombination von Cisplatin plus Pemetrexed [43]. Bei der Kombination von Cisplatin plus Paclitaxel wird Cisplatin laut Fachinformation [44] in einer Dosierung von 80 mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht. Für Paclitaxel setzt der pU einen Verbrauch von 1-mal 300 mg plus 2-mal 30 mg pro Gabe an (entsprechend 175 mg/m<sup>2</sup>). Die Kombination aus 1-mal 150 mg plus 2-mal 100 mg führt zu einem geringeren Verwurf und stellt eine wirtschaftlichere Alternative dar.

Die Bewertung erfolgt auf Basis der konkreten Angaben zur Dosierung aus den entsprechenden Fachinformationen.

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Dacomitinib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2019, der erstmaligen Leistung, wieder. Die Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien geben korrekt den Stand zum 01.02.2019 wieder.

Für die Therapien mit Cisplatin, Vinorelbin, Paclitaxel und Gemcitabin kombiniert der pU verschiedene Wirkstoffstärken für die Berechnung der Arzneimittelkosten und wählt hierfür jeweils unterschiedliche Hersteller. Für Vinorelbin sind zusätzlich wirtschaftlichere Packungsgrößen (Packungen mit 10-mal 10 mg beziehungsweise 50 mg) verfügbar. Der pU setzt den Herstellerrabatt für Pemetrexed geringfügig zu niedrig an.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Für Dacomitinib, Afatinib, Erlotinib und Gefitinib fallen laut pU keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. Das ist nachvollziehbar.

Für Cisplatin berücksichtigt er Kosten für die Hydrierung und die forcierte Diurese.

Der pU setzt bei Pemetrexed und Paclitaxel Kosten für eine Prämedikation an. Bei der Prämedikation für Pemetrexed rechnet der pU für die tägliche Gabe von Folsäure mit 400 µg, obwohl die Fachinformation eine Dosierung von 350 µg bis 1000 µg vorsieht [43]. Die übrigen Kosten für die Prämedikation sind nachvollziehbar.

Für die zweckmäßigen Vergleichstherapien (außer Afatinib, Erlotinib, Gefitinib) können zusätzlich Ziffern gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab angesetzt werden, wie z. B für die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter oder für die Infusionstherapie für die Kombinations- und Monochemotherapien.

Der pU setzt außerdem für Cisplatin, Gemcitabin, Vinorelbin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed, Carboplatin und nab-Paclitaxel Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen nach Hilfstaxe an. Diese sind nachvollziehbar.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Dacomitinib Jahrestherapiekosten pro Patientin und Patient in Höhe von 55 302,98 € Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich die Arzneimittelkosten.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 21 in Abschnitt 4.4.

Die Jahrestherapiekosten für Dacomitinib, Afatinib, Erlotinib, Gefitinib und Gemcitabin sind plausibel.

Für Vinorelbin überschätzt der pU die Obergrenze der Arzneimittelkosten, da eine wirtschaftlichere Packungsgröße verfügbar ist. Für die Untergrenze liegen die Arzneimittelkosten in einer plausiblen Größenordnung. Für die Kombination von Cisplatin plus Vinorelbin sind die Arzneimittelkosten unter Berücksichtigung der wirtschaftlicheren Packungsgrößen bei Vinorelbin sowie der Kombination von verschiedenen Wirkstoffstärken desselben Herstellers bei Cisplatin für die Obergrenze überschätzt. Für die Untergrenze liegen die Arzneimittelkosten in einer plausiblen Größenordnung.

Die Arzneimittelkosten für Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin und Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin sind in der Größenordnung plausibel. Die Arzneimittelkosten für Carboplatin in Kombination mit Docetaxel und nab-Paclitaxel sind plausibel.

Für die Kombination von Cisplatin plus Docetaxel und Pemetrexed ist jeweils die vom pU ausgewiesene Untergrenze der Arzneimittelkosten unter Berücksichtigung der Dosierung von Cisplatin gemäß der Fachinformationen [42,43] in der Größenordnung plausibel. Die Obergrenze der Arzneimittelkosten ist jeweils überschätzt.

Für die Kombination von Cisplatin plus Paclitaxel ist die vom pU ausgewiesene Obergrenze der Arzneimittelkosten unter Berücksichtigung der Dosierung von Cisplatin gemäß der Fachinformation [44] und unter Berücksichtigung verschiedener Wirkstoffstärken desselben Herstellers in der Größenordnung plausibel. Die Untergrenze ist unterschätzt.

Für die Kombination von Carboplatin plus Vinorelbin sind die Arzneimittelkosten aufgrund der wirtschaftlicheren Packungsgrößen bei Vinorelbin für die Obergrenze überschätzt. Für die Untergrenze liegen die Arzneimittelkosten in einer plausiblen Größenordnung.

Für die Kombination von Carboplatin plus Paclitaxel sind die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten unter Berücksichtigung verschiedener Wirkstoffstärken desselben Herstellers für Paclitaxel unterschätzt.

Die Arzneimittelkosten für die Kombination aus Carboplatin und Pemetrexed sind rechnerisch nicht nachvollziehbar und vom pU überschätzt.

Für die zweckmäßigen Vergleichstherapien (außer Afatinib, Erlotinib, Gefitinib) können zusätzlich Ziffern gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab angesetzt werden, wie z. B für die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter oder für die Infusionstherapie für die Kombinations- und Monochemotherapien.

Die Angaben des pU für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU beschreibt, dass ein konkreter Versorgungsanteil schwer geschätzt werden kann. Er führt aus, dass sich gewisse Einflussfaktoren auf den Versorgungsanteil auswirken können.

Hierzu gehören die derzeitige Versorgungssituation einschließlich bereits etablierter Therapieoptionen, der Anteil an Patientinnen und Patienten, die gemäß den Leitlinien tatsächlich auf eine EGFR-Mutation getestet werden und diejenigen, die eine Überempfindlichkeit gegenüber Dacomitinib oder einem der enthaltenen Hilfsstoffe aufweisen.

### **3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

Unter Berücksichtigung einer differenzierteren Betrachtung der Patientinnen und Patienten aus den Vorjahren sind die Angaben unterschätzt, da insbesondere Patientinnen und Patienten, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium progredieren, vernachlässigt werden. Zudem könnte die Obergrenze für den Anteil lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC (Schritt 2) höher liegen.

Die Jahrestherapiekosten für Dacomitinib, Afatinib, Erlotinib, Gefitinib und Gemcitabin, sind plausibel. Die Arzneimittelkosten für die Kombination von Carboplatin plus Docetaxel und nab-Paclitaxel sind plausibel.

Die Arzneimittelkosten für Cisplatin plus Gemcitabin und Carboplatin plus Gemcitabin sind in der Größenordnung plausibel.

Für Vinorelbin, die Kombination von Cisplatin plus Docetaxel und Pemetrexed und Vinorelbin und die Kombination von Carboplatin plus Vinorelbin ist die Obergrenze der Arzneimittelkosten überschätzt. Die Untergrenze der Arzneimittelkosten liegt in einer plausiblen Größenordnung.

Für die Kombination von Cisplatin und Paclitaxel ist die Obergrenze der Arzneimittelkosten in der Größenordnung plausibel. Die Untergrenze ist unterschätzt.

Für die Kombination von Carboplatin und Pemetrexed sind die Arzneimittelkosten rechnerisch nicht nachvollziehbar und überschätzt.

Für die Kombination von Carboplatin und Paclitaxel sind die Arzneimittelkosten unterschätzt.

## **4 Zusammenfassung der Dossierbewertung**

### **4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete**

Dacomitinib als Monotherapie wird angewendet für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.

### **4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: Dacomitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	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 <b>Gefitinib</b> oder Erlotinib	Zusatznutzen nicht belegt <sup>b</sup>
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"> <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 Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)<sup>c</sup></li> <li>▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel und</li> <li>▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-PS 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung)</li> </ul>	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  $\geq 2$  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.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Dacomitinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR, davon mit	782–2076	Unter Berücksichtigung einer differenzierteren Betrachtung der Patientinnen und Patienten aus den Vorjahren sind die Angaben unterschätzt, da insbesondere Patientinnen und Patienten, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium progredieren, vernachlässigt werden. Zudem könnte die Obergrenze für den Anteil lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC (Schritt 2) höher liegen.
	EGFR-Mutation Exon 21 (L858R) oder del 19 (Fragestellung 1)	684–1817	
	anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19 (Fragestellung 2)	98–260	

a: Angabe des pU

del 19: Exon 19-Deletion; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; L858R: Exon 21-Substitution; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Dacomitinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19 (Fragestellung 1)	55 302,98 <sup>b</sup>	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Afatinib		30 931,27 <sup>b</sup>	
Erlotinib		32 865,82 <sup>b</sup>	
Gefitinib		39 695,21 <sup>b</sup>	
Dacomitinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19 (Fragestellung 2)	55 302,98 <sup>b</sup>	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Afatinib		30 931,27 <sup>b</sup>	
Erlotinib		32 865,82 <sup>b</sup>	
Gefitinib		39 695,21 <sup>b</sup>	
Gemcitabin <sup>c</sup>		8575,32 <sup>d</sup>	
Vinorelbin <sup>c</sup>		11 294,92–13 093,08 <sup>d</sup>	Der pU überschätzt die Obergrenze der Arzneimittelkosten, da eine wirtschaftlichere Packungsgröße verfügbar ist. Für die Untergrenze liegen die Arzneimittelkosten in einer plausiblen Größenordnung. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Cisplatin + Docetaxel		25 727,53– 26 334,72 <sup>e</sup>	Unter Berücksichtigung der Dosierung von Cisplatin gemäß der Fachinformationen [42,43] ergibt sich für die Kombination von Cisplatin und Docetaxel und für die Kombination von Cisplatin und Pemetrexed nur eine Dosierungsangabe und keine Spanne. Die Untergrenze der Arzneimittelkosten ist jeweils in der Größenordnung plausibel. Die Obergrenze der Arzneimittelkosten ist jeweils überschätzt. Er berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Pemetrexed		71 463,20– 72 070,39 <sup>e</sup>	
Gemcitabin		12 846,80– 13 453,99 <sup>e</sup>	
Vinorelbin		10 994,14– 12 777,05 <sup>e</sup>	
Paclitaxel		25 753,59– 26 360,78 <sup>e</sup>	

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Carboplatin + Docetaxel		32 018,99 <sup>d</sup>	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Er vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
nab-Paclitaxel		54 655,00 <sup>d</sup>	
Vinorelbin		17 285,60– 18 461,32 <sup>d</sup>	Die Arzneimittelkosten sind aufgrund der wirtschaftlicheren Packungsgrößen bei Vinorelbin für die Obergrenze überschätzt. Für die Untergrenze liegen die Arzneimittelkosten in einer plausiblen Größenordnung. Er vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Gemcitabin		19 138,26 <sup>d</sup>	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Er vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Paclitaxel		32 044,37 <sup>e</sup>	Die Arzneimittelkosten sind unter Berücksichtigung verschiedener Wirkstoffstärken desselben Herstellers durch den pU unterschätzt. Er berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Pemetrexed		80 181,92 <sup>e</sup>	Die Arzneimittelkosten sind rechnerisch nicht nachvollziehbar und überschätzt. Er vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
<p>a: Angaben des pU  b: Die Jahrestherapiekosten enthalten nur die Arzneimittelkosten.  c: nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung  d: Die Jahrestherapiekosten enthalten die Arzneimittelkosten und die Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen.  e: Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und die Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen.</p> <p>del 19: Exon 19-Deletion; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; L858R: Exon 21-Substitution; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

#### **4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

*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*
- *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.“*

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Pfizer. Vizimpro 15 mg, 30 mg, 45 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 04.2019 [Zugriff: 04.06.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
4. AstraZeneca. Iressa 250 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 04.2018 [Zugriff: 16.01.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
5. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutschen Krebsgesellschaft und Deutschen Krebshilfe. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: Langversion 1.0 [online]. 02.2018 [Zugriff: 24.06.2019]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL\\_Lungenkarzinom\\_Langversion\\_1.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Langversion_1.0.pdf).
6. Griesinger F, Eberhardt W, Früh M, Gautschi O, Hilbe W, Hoffmann H. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) [online]. In: Onkopedia Leitlinie. 11.2018. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-5-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf).
8. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WE, Fischer JR, Von der Schulenburg JM, Mezger J et al. EGFR mutation status and first-line treatment in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer in Germany: an observational study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24(8): 1254-1261.
9. Griesinger F, Hipper A, Fleitz A, Sahlmann J. CRISP: clinical research platform into molecular testing, treatment and outcome of non-small cell lung carcinoma patients; AIO-TRK-0315; interim analysis 2017; database cut 30.06.2017. 2017.
10. Bridges JFP, Mohamed AF, Finnern HW, Woehl A, Hauber AB. Patients' preferences for treatment outcomes for advanced non-small cell lung cancer: a conjoint analysis. *Lung Cancer* 2012; 77(1): 224-231.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: Rapid Report; Auftrag A10-05; Version 1.1 [online]. 21.11.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 80). URL: [https://www.iqwig.de/download/A10-05\\_Rapid\\_Report\\_Version\\_1-1\\_Surrogatendpunkte\\_in\\_der\\_Onkologie.pdf](https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf).
12. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993; 85(5): 365-376.
13. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. The EORTC QLQ-C30 scoring manual. Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
14. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. Eur J Cancer 1994; 30A(5): 635-642.
15. 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.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bosutinib (chronische myeloische Leukämie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-33 [online]. 29.08.2018 [Zugriff: 05.09.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 660). URL: [https://www.iqwig.de/download/A18-33\\_Bosutinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A18-33_Bosutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
17. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2013/2014 [online]. 2017 [Zugriff: 20.08.2018]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_inhalt.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_inhalt.html).
18. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung; aktualisierte Rechnung auf Basis 2015 [online]. 27.03.2017 [Zugriff: 22.10.2018]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungBundeslaender2060\\_Aktualisiert\\_5124207179005.xlsx?blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungBundeslaender2060_Aktualisiert_5124207179005.xlsx?blob=publicationFile).
19. Boehringer Ingelheim Pharma. Nintedanib (Vargatef: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3A; Kombinationstherapie mit Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie [online]. 19.12.2014 [Zugriff: 29.11.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-736/2014-12-19\\_Modul3A\\_Nintedanib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-736/2014-12-19_Modul3A_Nintedanib.pdf).

20. Lilly Deutschland. Ramucirumab (Cyramza): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3A; Kombinationstherapie mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie [online]. 23.02.2016 [Zugriff: 29.11.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1381/2016-02-23\\_Modul3A\\_Ramucirumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1381/2016-02-23_Modul3A_Ramucirumab.pdf).
21. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland [online]. 21.02.2014 [Zugriff: 29.11.2018]. URL: [http://www.tumorzentren.de/tl\\_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/Lunge\\_vortrag\\_drmerk\\_%2021022014.pdf](http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/Lunge_vortrag_drmerk_%2021022014.pdf).
22. Boch C, Kollmeier J, Roth A, Stephan-Falkenau S, Misch D, Grüning W et al. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study. *BMJ Open* 2013; 3(4): e002560.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Alectinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) [online]. 21.06.2018 [Zugriff: 23.09.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5066/2018-06-21\\_AM-RL-XII\\_Alectinib\\_D-326\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5066/2018-06-21_AM-RL-XII_Alectinib_D-326_TrG.pdf).
24. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ceritinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) [online]. 01.02.2018 [Zugriff: 29.11.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4790/2018-02-01\\_AM-RL-XII\\_Ceritinib\\_nAWG\\_D-296\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4790/2018-02-01_AM-RL-XII_Ceritinib_nAWG_D-296_TrG.pdf).
25. Barlesi F, Mazières J, Merlio JP, Debievre D, Mosser J, Léna H et al. Routine molecular profiling of cancer: results of a one-year nationwide program of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT) for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *Lancet* 2016; 387(10026): 1415-1426.
26. Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M, McBride K, Medina J, Cruciani G. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Curr Med Res Opin* 2014; 30(3): 447-461.
27. European Medicines Agency. CHMP assessment report: Vizimpro; EMA/CHMP/904931/2019. 2019.

28. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2017 [online]. 20.03.2018 [Zugriff: 29.11.2018]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2017\\_2.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2017_2.pdf).
29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) [online]. 16.06.2016 [Zugriff: 17.09.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3830/2016-06-16\\_AM-RL-XII\\_Crizotinib\\_nAWG\\_D-205\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3830/2016-06-16_AM-RL-XII_Crizotinib_nAWG_D-205_TrG.pdf).
30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Necitumumab [online]. 15.09.2016 [Zugriff: 14.05.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3974/2016-09-15\\_AM-RL-XII\\_Necitumumab\\_D-221\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3974/2016-09-15_AM-RL-XII_Necitumumab_D-221_TrG.pdf).
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Osimertinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-45 [online]. 11.10.2018 [Zugriff: 12.11.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 674). URL: [https://www.iqwig.de/download/A18-45\\_Osimertinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A18-45_Osimertinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-50 [online]. 22.12.2017 [Zugriff: 04.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 576). URL: [https://www.iqwig.de/download/A17-50\\_Atezolizumab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A17-50_Atezolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Osimertinib (Lungenkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-14 [online]. 10.06.2016 [Zugriff: 06.07.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 402). URL: [https://www.iqwig.de/download/A16-14\\_Osimertinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A16-14_Osimertinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
34. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med 2004; 350(21): 2129-2139.
35. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. Sciencemag 2004; 304: 1497-1500.

36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Afatinib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-41 [online]. 13.02.2014 [Zugriff: 17.02.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 206). URL: [https://www.iqwig.de/download/A13-41\\_Afatinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-41_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
37. Boehringer Ingelheim International. Giotrif Filmtabletten: Fachinformation [online]. 06.2018 [Zugriff: 16.01.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
38. Roche Pharma. Tarceva: Fachinformation [online]. 11.2018 [Zugriff: 16.01.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
39. Fresenius Kabi Deutschland. Gemcitabin Kabi 38 mg/1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 01.2015 [Zugriff: 30.01.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
40. Ratiopharm. Vinorelbin-ratiopharm 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 05.2017 [Zugriff: 30.01.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
41. Teva. Cisplatin Teva 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 01.2017 [Zugriff: 30.01.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
42. Accord Healthcare. Docetaxel Accord 20 mg/1 ml | 80 mg/4 ml | 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 06.2018 [Zugriff: 21.01.2019]. URL: [https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2018-07/FI\\_Docetaxel\\_Stand%20062018.pdf](https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2018-07/FI_Docetaxel_Stand%20062018.pdf).
43. Lilly Deutschland. Alimta: Fachinformation [online]. 02.2018 [Zugriff: 16.01.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
44. Teva. Paclitaxel-GRY 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 09.2017 [Zugriff: 30.01.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
45. Celgene Europe. Abraxane 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension: Fachinformation [online]. 07.2018 [Zugriff: 16.01.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
46. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. 05.01.2019 [Zugriff: 07.01.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-518/AM-RL-VI-Off-label-2019-01-05.pdf>.
47. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 13.11.2018]. URL: [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).

## **Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen**

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs sollte eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs) erfolgen, die zum Abbruch geführt haben. Allerdings hat der pU für den Datenschnitt vom 17.02.2017 keine Daten zu spezifischen Abbrüchen wegen UEs geliefert. Daher werden für Abbrüche ersatzweise die Ergebnisse zum 1. Datenschnitt dargestellt.

Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Dacomitinib vs. Gefitinib (Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dacomitinib N = 227	Gefitinib N = 224
<b>ARCHER 1050</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	226 (99,6)	220 (98,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	212 (93,4)	176 (78,6)
Diarrhoe	198 (87,2)	125 (55,8)
Stomatitis	99 (43,6)	41 (18,3)
Uebelkeit	45 (19,8)	49 (21,9)
Obstipation	32 (14,1)	31 (13,8)
Mundulzeration	30 (13,2)	13 (5,8)
Erbrechen	21 (9,3)	29 (12,9)
aphthooses Ulkus	13 (5,7)	6 (2,7)
Abdominalschmerz	12 (5,3)	13 (5,8)
Mundschmerzen	12 (5,3)	1 (0,4)
Cheilitis	11 (4,8)	5 (2,2)
Schmerzen Oberbauch	10 (4,4)	14 (6,3)
Mundtrockenheit	10 (4,4)	3 (1,3)
Dysphagie	10 (4,4)	12 (5,4)
Dyspepsie	9 (4,0)	11 (4,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	208 (91,6)	168 (75,0)
Dermatitis akneiform	111 (48,9)	64 (28,6)
trockene Haut	63 (27,8)	38 (17,0)
Alopezie	53 (23,3)	28 (12,5)
Pruritus	46 (20,3)	33 (14,7)
Ausschlag	40 (17,6)	25 (11,2)
palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom	33 (14,5)	7 (3,1)
Ausschlag makulo-papuloes	28 (12,3)	27 (12,1)
Dermatitis	25 (11,0)	9 (4,0)
Hautfissuren	21 (9,3)	7 (3,1)
Akne	20 (8,8)	13 (5,8)
Erythem	12 (5,3)	3 (1,3)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	180 (79,3)	116 (51,8)
Paronychie	140 (61,7)	45 (20,1)
Konjunktivitis	43 (18,9)	10 (4,5)
Infektion der oberen Atemwege	30 (13,2)	28 (12,5)
virale Infektion der oberen Atemwege	22 (9,7)	19 (8,5)
Harnwegsinfektion	16 (7,0)	8 (3,6)

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Dacomitinib vs. Gefitinib (Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19) (Fortsetzung)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dacomitinib N = 227	Gefitinib N = 224
<b>ARCHER 1050</b>		
Ausschlag pustuloes	15 (6,6)	3 (1,3)
Cheilitis angularis	12 (5,3)	2 (0,9)
Follikulitis	11 (4,8)	4 (1,8)
Pneumonie	11 (4,8)	8 (3,6)
Bronchitis	10 (4,4)	5 (2,2)
Grippe	10 (4,4)	7 (3,1)
Untersuchungen	136 (59,9)	142 (63,4)
Gewicht erniedrigt	61 (26,9)	38 (17,0)
Alaninaminotransferase erhoelt	48 (21,1)	90 (40,2)
Aspartataminotransferase erhoelt	46 (20,3)	82 (36,6)
Bilirubin im Blut erhoelt	20 (8,8)	19 (8,5)
Gamma-Glutamyltransferase erhoelt	16 (7,0)	20 (8,9)
Alkalische Phosphatase im Blut erhoelt	15 (6,6)	7 (3,1)
Haemoglobin erniedrigt	13 (5,7)	5 (2,2)
Laktatdehydrogenase im Blut erhoelt	7 (3,1)	11 (4,9)
Gewicht erhoelt	7 (3,1)	14 (6,3)
Leukozytenzahl erniedrigt	6 (2,6)	14 (6,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	124 (54,6)	98 (43,8)
Husten	47 (20,7)	44 (19,6)
Dyspnoe	31 (13,7)	30 (13,4)
Epistaxis	21 (9,3)	5 (2,2)
Nasentzündung	15 (6,6)	3 (1,3)
Haemoptoe	12 (5,3)	13 (5,8)
Schmerzen im Oropharynx	10 (4,4)	8 (3,6)
Husten mit Auswurf	10 (4,4)	12 (5,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	122 (53,7)	105 (46,9)
Asthenie	31 (13,7)	29 (12,9)
Brustkorbschmerz	24 (10,6)	34 (15,2)
Ermuedung	23 (10,1)	19 (8,5)
Schleimhautentzündung	21 (9,3)	8 (3,6)
Fieber	20 (8,8)	17 (7,6)
Oedem peripher	13 (5,7)	7 (3,1)
Unwohlsein	11 (4,8)	8 (3,6)

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Dacomitinib vs. Gefitinib (Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19) (Fortsetzung)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dacomitinib N = 227	Gefitinib N = 224
<b>ARCHER 1050</b>		
Schmerz	11 (4,8)	12 (5,4)
Progression einer Erkrankung	8 (3,5)	12 (5,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	110 (48,5)	81 (36,2)
Appetit vermindert	72 (31,7)	56 (25,0)
Hypokaliaemie	23 (10,1)	13 (5,8)
Hyponatriaemie	12 (5,3)	7 (3,1)
Hypoproteinaemie	11 (4,8)	2 (0,9)
Hypalbuminaemie	10 (4,4)	10 (4,5)
Hypokalzaemie	10 (4,4)	1 (0,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	85 (37,4)	88 (39,3)
Schmerz in einer Extremität	32 (14,1)	26 (11,6)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	26 (11,5)	29 (12,9)
Rueckenschmerzen	18 (7,9)	37 (16,5)
Arthralgie	16 (7,0)	15 (6,7)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	10 (4,4)	4 (1,8)
Nackenschmerzen	3 (1,3)	10 (4,5)
Erkrankungen des Nervensystems	66 (29,1)	56 (25,0)
Geschmacksstörung	16 (7,0)	12 (5,4)
Paraesthesie	16 (7,0)	11 (4,9)
Kopfschmerz	15 (6,6)	21 (9,4)
Schwindelgefuehl	11 (4,8)	17 (7,6)
Augenerkrankungen	44 (19,4)	22 (9,8)
trockenes Auge	12 (5,3)	8 (3,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	36 (15,9)	24 (10,7)
Anaemie	23 (10,1)	16 (7,1)
Psychiatrische Erkrankungen	35 (15,4)	46 (20,5)
Schlaflosigkeit	25 (11,0)	33 (14,7)
Gefaesserkrankungen	25 (11,0)	20 (8,9)
Hypertonie	14 (6,2)	11 (4,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	18 (7,9)	20 (8,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	16 (7,0)	14 (6,3)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	16 (7,0)	14 (6,3)

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Dacomitinib vs. Gefitinib (Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19) (Fortsetzung)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dacomitinib N = 227	Gefitinib N = 224
<b>ARCHER 1050</b>		
Leber- und Gallenerkrankungen	14 (6,2)	17 (7,6)
Herzerkrankungen	12 (5,3)	6 (2,7)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	11 (4,8)	8 (3,6)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	8 (3,5)	10 (4,5)
a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 23: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Dacomitinib vs. Gefitinib (Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dacomitinib N = 227	Gefitinib N = 224
<b>ARCHER 1050</b>		
<b>Gesamtrate SUEs</b>	66 (29,1)	52 (23,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	18 (7,9)	5 (2,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16 (7,0)	10 (4,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14 (6,2)	4 (1,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	11 (4,8)	14 (6,3)
Progression einer Erkrankung	8 (3,5)	12 (5,4)
a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 24: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Dacomitinib vs. Gefitinib (Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dacomitinib N = 227	Gefitinib N = 224
<b>ARCHER 1050</b>		
<b>Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</b>	146 (64,3)	98 (43,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	66 (29,1)	5 (2,2)
Dermatitis akneiform	31 (13,7)	0 (0,0)
Ausschlag	10 (4,4)	0 (0,0)
Ausschlag makulo-papuloes	10 (4,4)	1 (0,4)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	49 (21,6)	12 (5,4)
Paronychie	17 (7,5)	3 (1,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	37 (16,3)	7 (3,1)
Diarrhoe	20 (8,8)	2 (0,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	21 (9,3)	19 (8,5)
Progression einer Erkrankung	8 (3,5)	12 (5,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	21 (9,3)	14 (6,3)
Hypokaliaemie	12 (5,3)	4 (1,8)
Untersuchungen	19 (8,4)	37 (16,5)
Alaninaminotransferase erhoelt	2 (0,9)	20 (8,9)
Aspartataminotransferase erhoelt	1 (0,4)	11 (4,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	18 (7,9)	11 (4,9)
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (1,3)	10 (4,5)
a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Dacomitinib vs. Gefitinib (Datenschnitt vom 29.06.2016)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dacomitinib N = 227	Gefitinib N = 224
<b>ARCHER 1050</b>		
<b>Gesamtrate Abbrüche wegen UEs</b>	40 (17,6)	27 (12,1)
Augenerkrankungen	1 (0,4)	0 (0,0)
Keratitis	1 (0,4)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (1,8)	3 (1,3)
Diarrhoe	2 (0,9)	0 (0,0)
Stomatitis	2 (0,9)	0 (0,0)
Dysphagie	0 (0,0)	1 (0,4)
Erbrechen	0 (0,0)	2 (0,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (3,5)	4 (1,8)
Progression einer Erkrankung	6 (2,6)	1 (0,4)
Tod	1 (0,4)	1 (0,4)
Unwohlsein	1 (0,4)	0 (0,0)
Asthenie	0 (0,0)	1 (0,4)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	0 (0,0)	1 (0,4)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,4)	1 (0,4)
Leberverletzung	1 (0,4)	0 (0,0)
Arzneimittelbedingter Leberschaden	0 (0,0)	1 (0,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (4,4)	1 (0,4)
Pneumonie	5 (2,2)	1 (0,4)
bronchopulmonale Aspergillose	1 (0,4)	0 (0,0)
Zellulitis	1 (0,4)	0 (0,0)
Infektion	1 (0,4)	0 (0,0)
Lungeninfektion	1 (0,4)	0 (0,0)
Harnwegsinfektion	1 (0,4)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0,0)	1 (0,4)
extradurales Haematom	0 (0,0)	1 (0,4)
subdurales Haematom	0 (0,0)	1 (0,4)
Untersuchungen	1 (0,4)	6 (2,7)
Lymphozytenzahl erniedrigt	1 (0,4)	0 (0,0)
Alaninaminotransferase erhöht	0 (0,0)	4 (1,8)
Aspartataminotransferase erhöht	0 (0,0)	2 (0,9)
Leberenzym erhöht	0 (0,0)	2 (0,9)

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Dacomitinib vs. Gefitinib (Datenschnitt vom 29.06.2016) (Fortsetzung)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dacomitinib N = 227	Gefitinib N = 224
<b>ARCHER 1050</b>		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0,4)	1 (0,4)
Mangelernährung	1 (0,4)	1 (0,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (0,4)	0 (0,0)
Muskelschwäche	1 (0,4)	0 (0,0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0 (0,0)	1 (0,4)
Tumorschmerzen	0 (0,0)	1 (0,4)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,4)	0 (0,0)
Hirnfarkt	1 (0,4)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0,0)	2 (0,9)
Verwirrtheitszustand	0 (0,0)	1 (0,4)
Reizbarkeit	0 (0,0)	1 (0,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (2,2)	9 (4,0)
interstitielle Lungenerkrankung	2 (0,9)	1 (0,4)
Pneumonitis	2 (0,9)	2 (0,9)
respiratorische Insuffizienz	1 (0,4)	0 (0,0)
Husten	0 (0,0)	1 (0,4)
Dyspnoe	0 (0,0)	2 (0,9)
Haemoptoe	0 (0,0)	1 (0,4)
organisierende Pneumonie	0 (0,0)	1 (0,4)
Pleuraerguss	0 (0,0)	1 (0,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	7 (3,1)	0 (0,0)
Dermatitis akneiform	3 (1,3)	0 (0,0)
Ausschlag makulo-papuloes	2 (0,9)	0 (0,0)
Keratolysis exfoliativa erworben	1 (0,4)	0 (0,0)
Ausschlag	1 (0,4)	0 (0,0)
a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

**Anhang B – Kaplan-Meier-Kurven, Studie ARCHER 1050 (Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19, Datenschnitt vom 17.02.2017)**

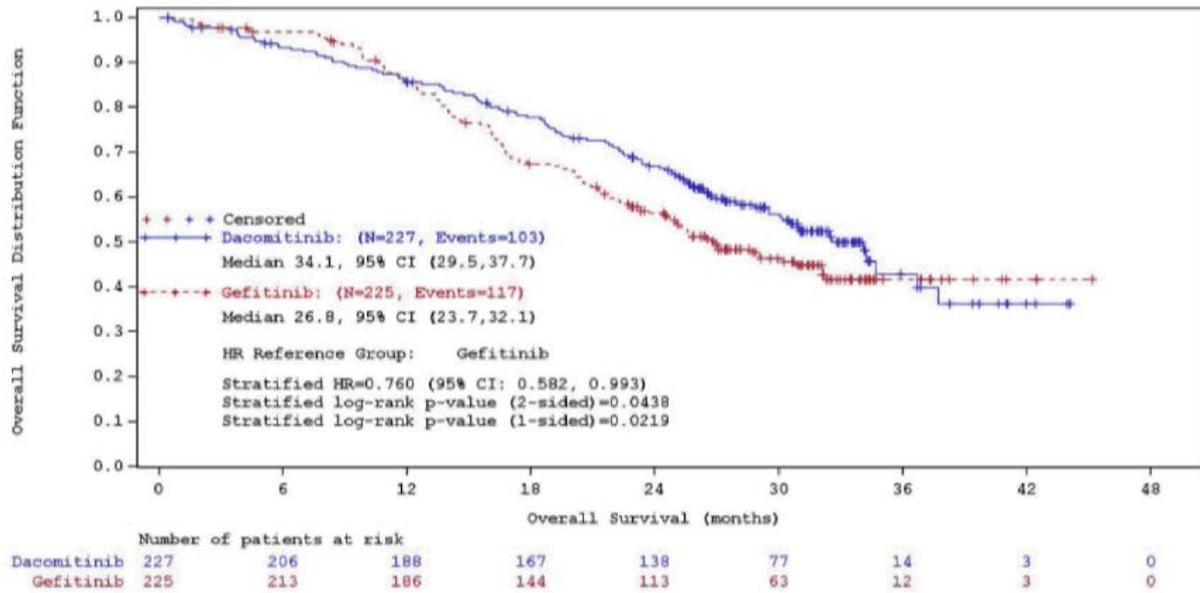


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben

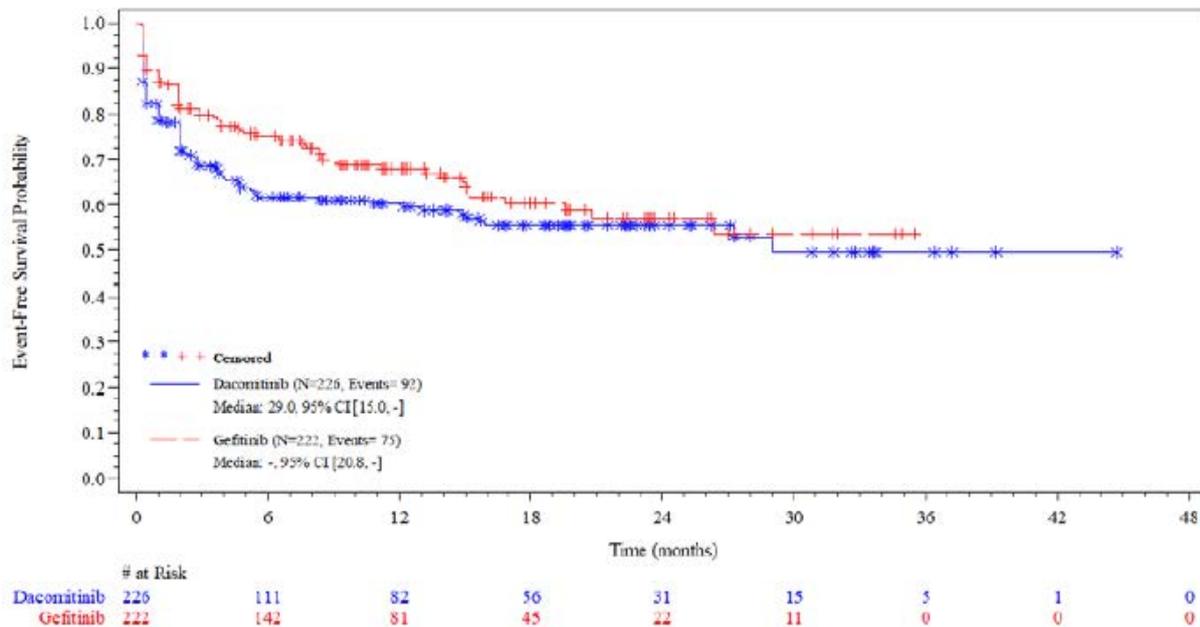


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, einmalig bestätigte Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

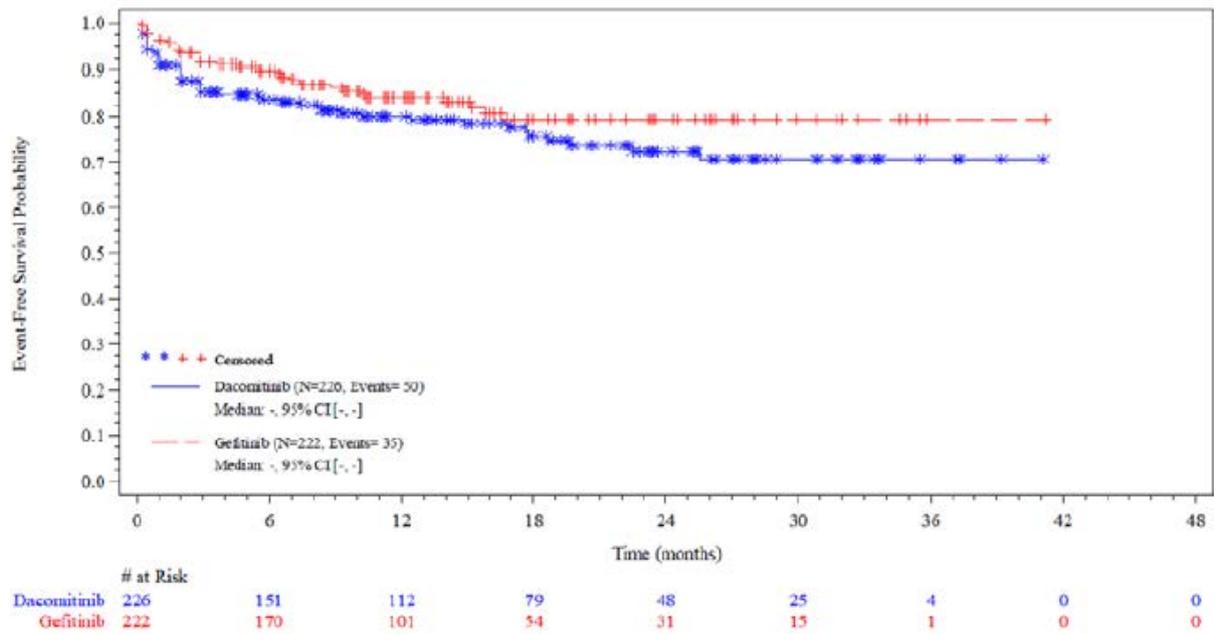


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Übelkeit / Erbrechen (EORTC QLQ-C30, einmalig bestätigte Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

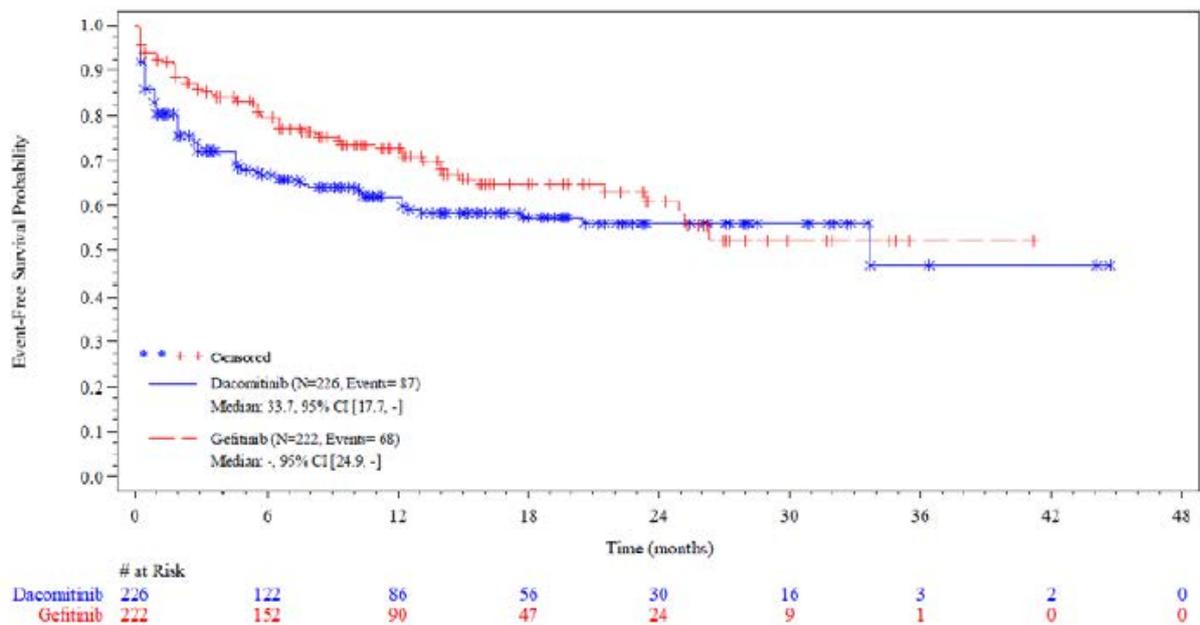


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, einmalig bestätigte Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

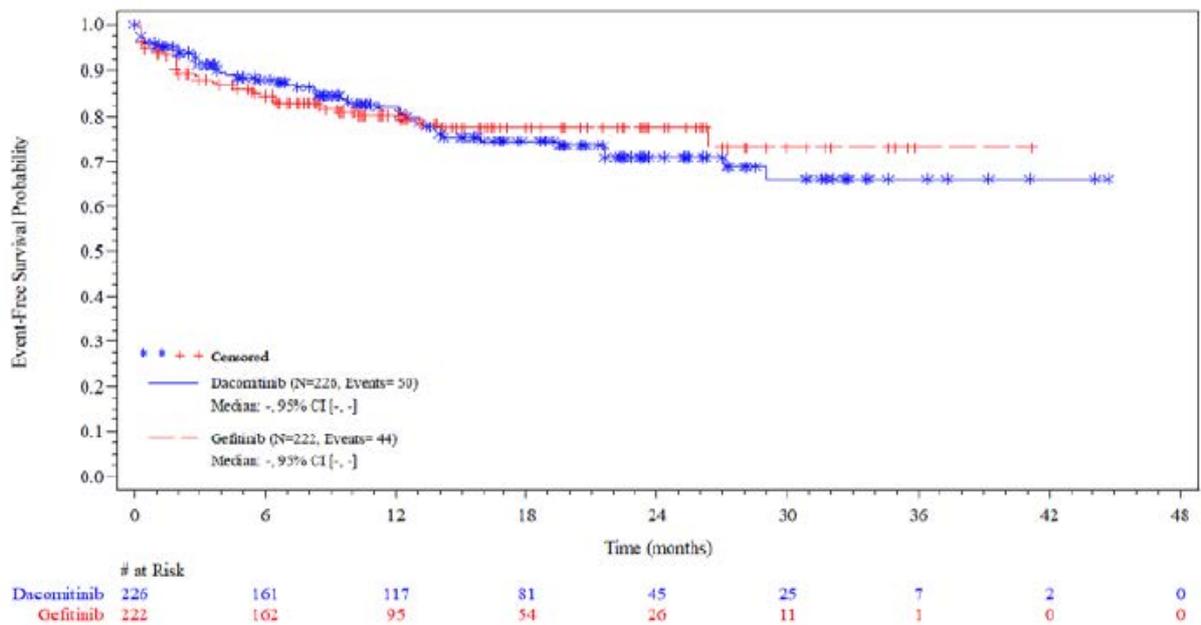


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, einmalig bestätigte Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

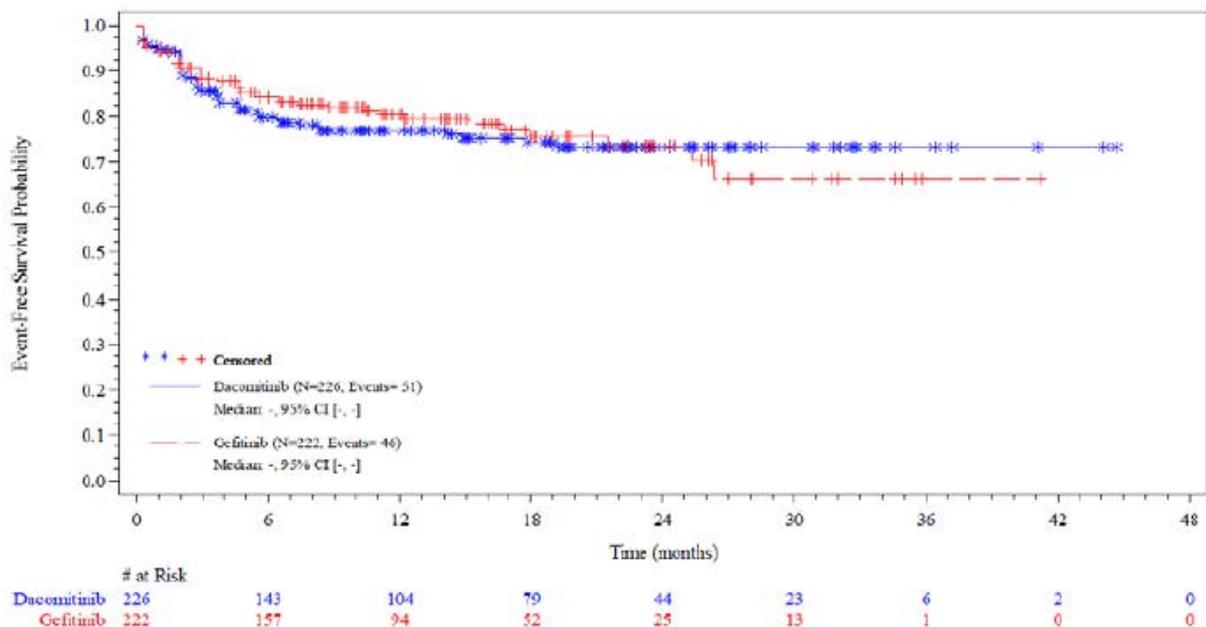


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, einmalig bestätigte Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

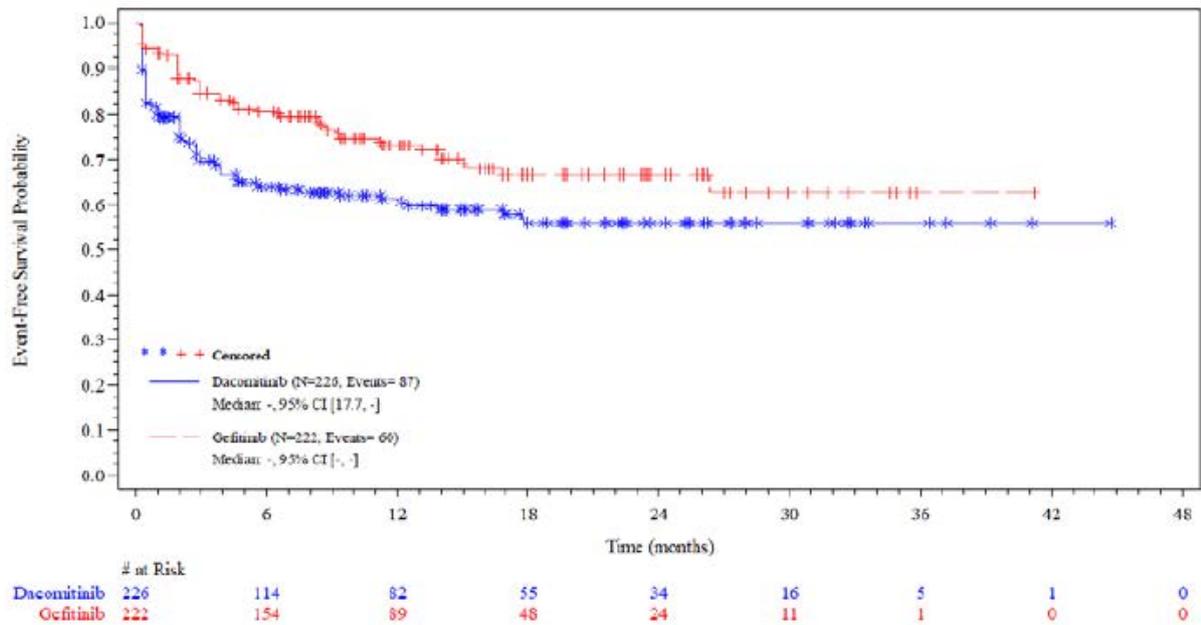


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Appetitlosigkeit (EORTC QLQ-C30, einmalig bestätigte Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

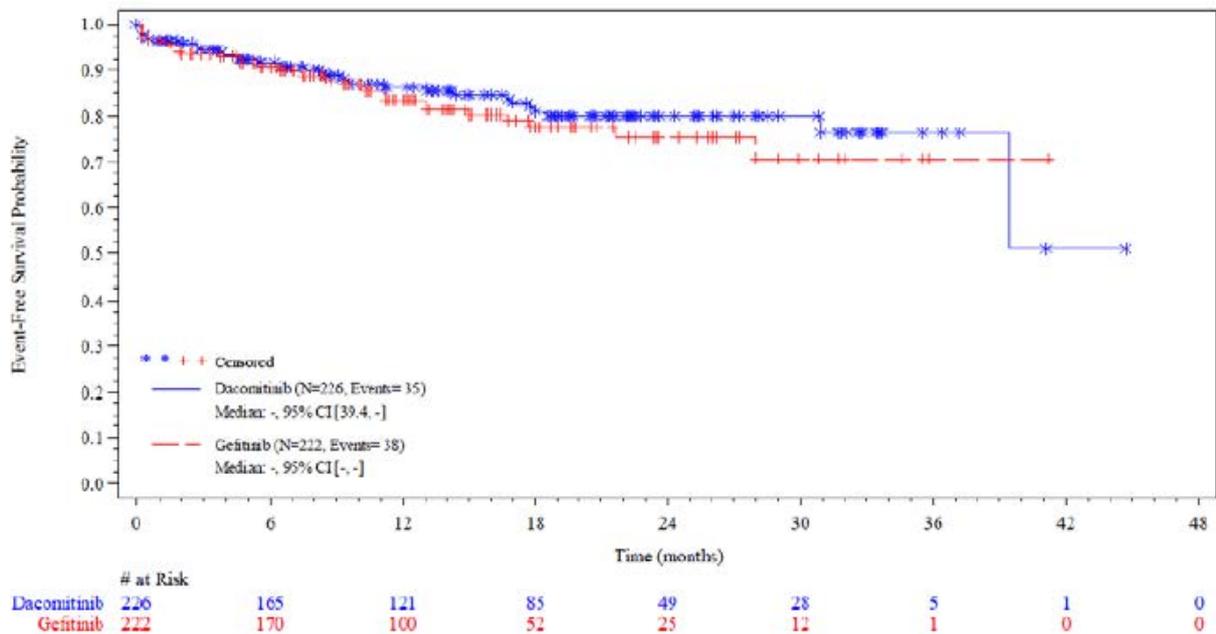


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30, einmalig bestätigte Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

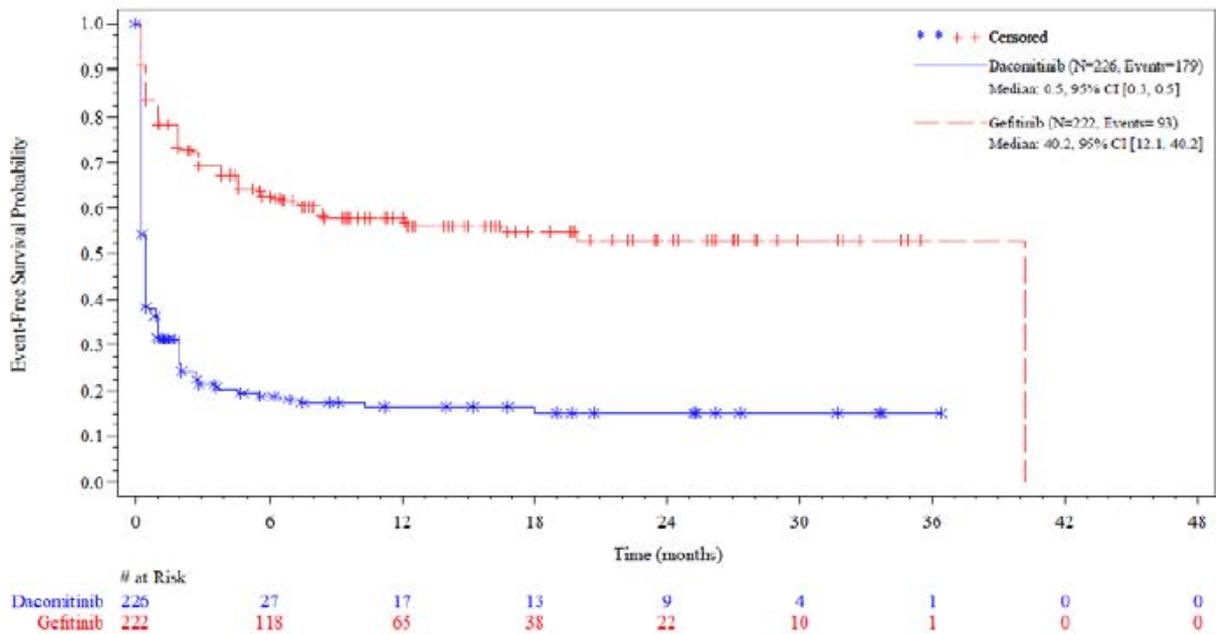


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, einmalig bestätigte Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

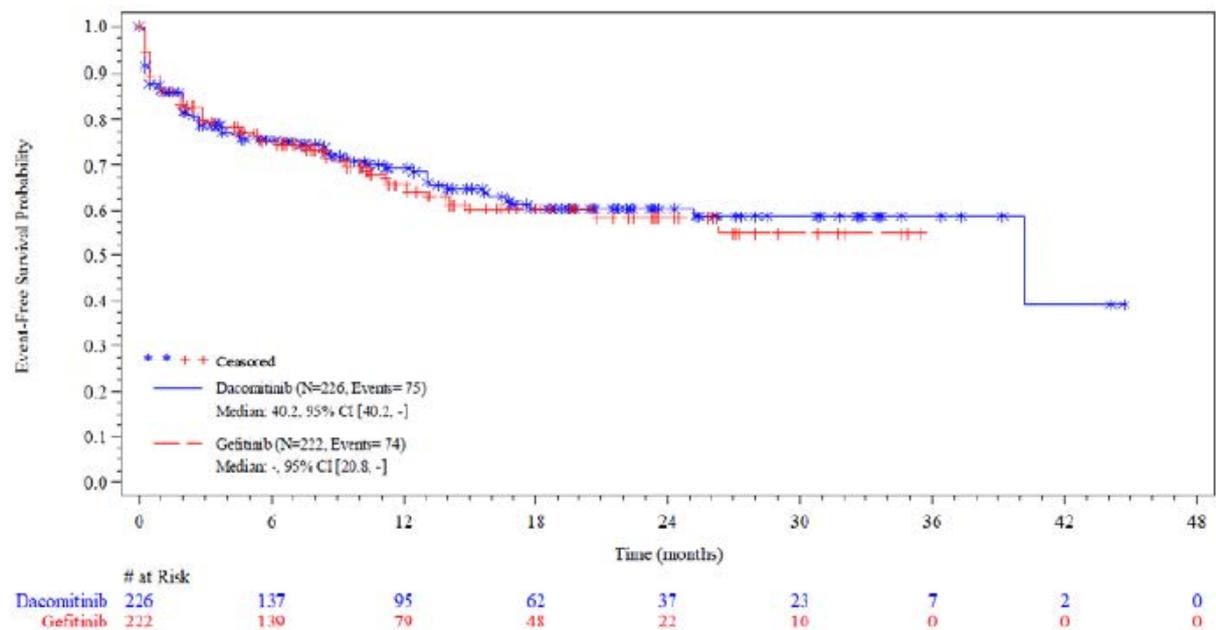


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-LC13, einmalig bestätigte Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

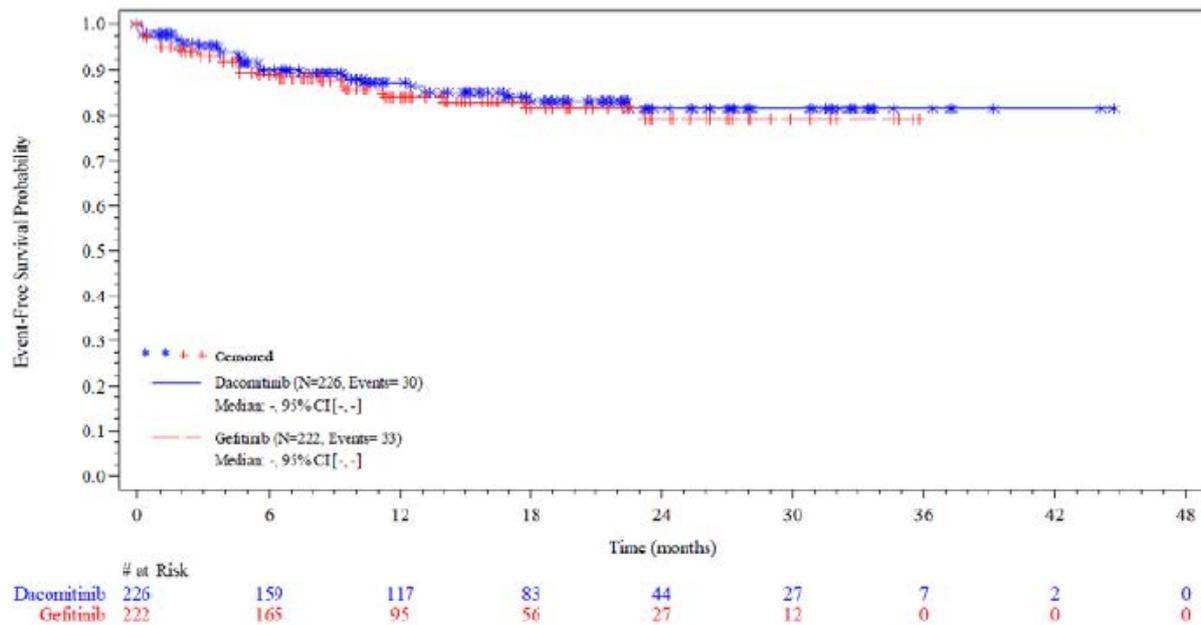


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Husten (EORTC QLQ-LC13, einmalig bestätigte Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

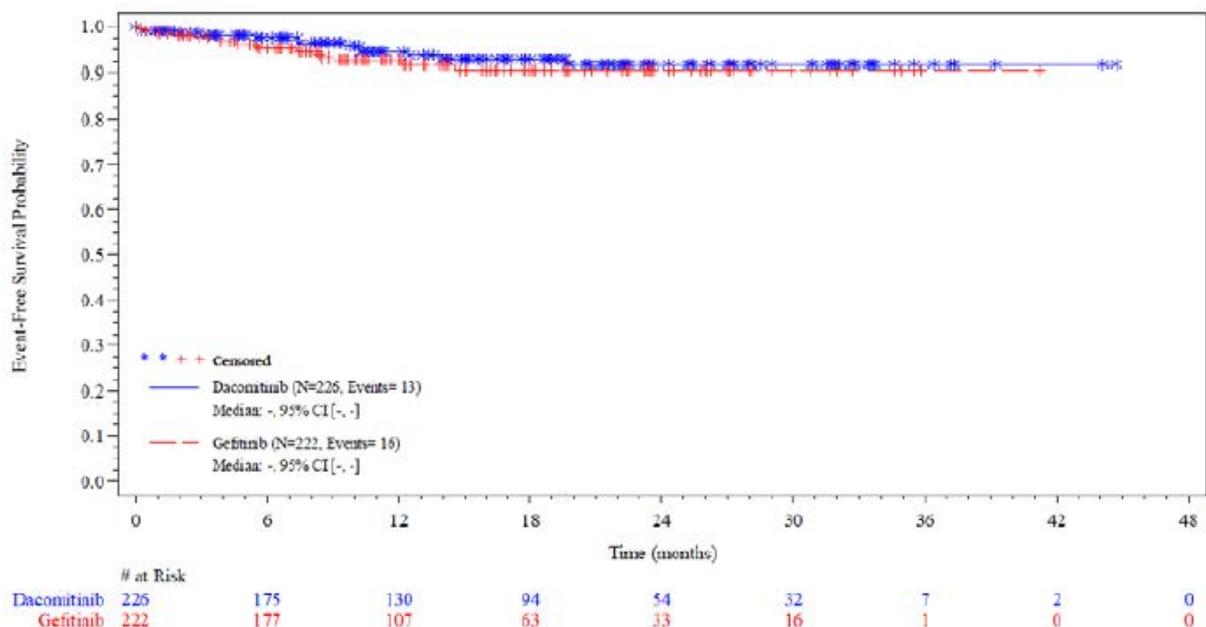


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Bluthusten (Hämoptyse) (EORTC QLQ-LC13, einmalig bestätigte Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

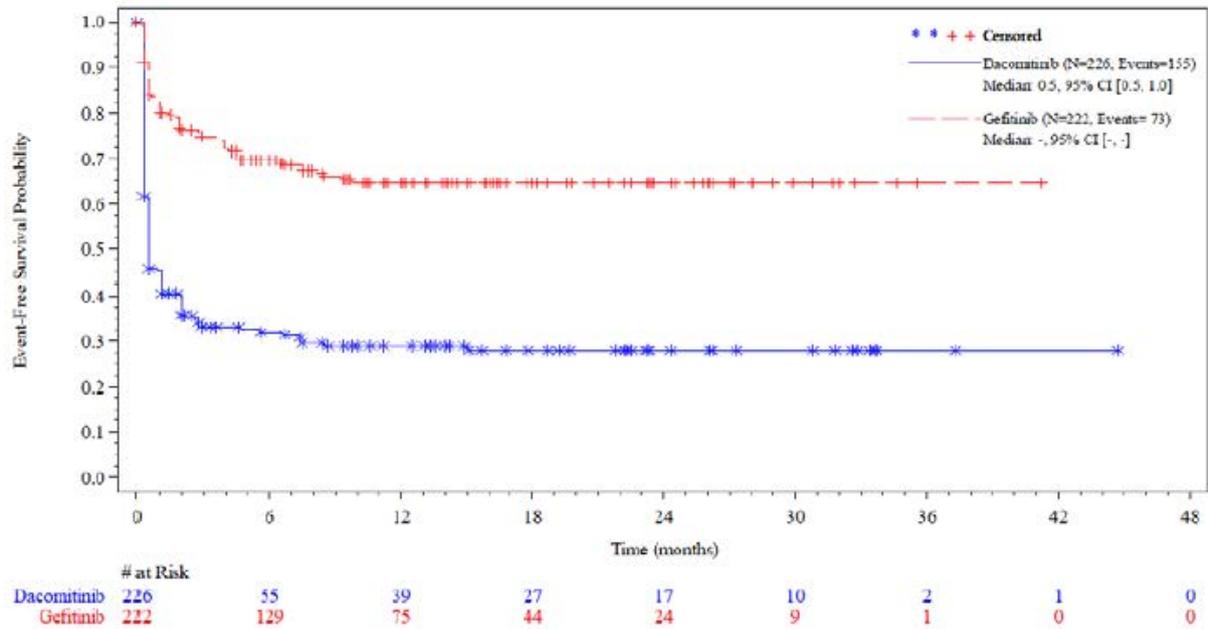


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt wunder Mund (EORTC QLQ-LC13, einmalig bestätigte Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

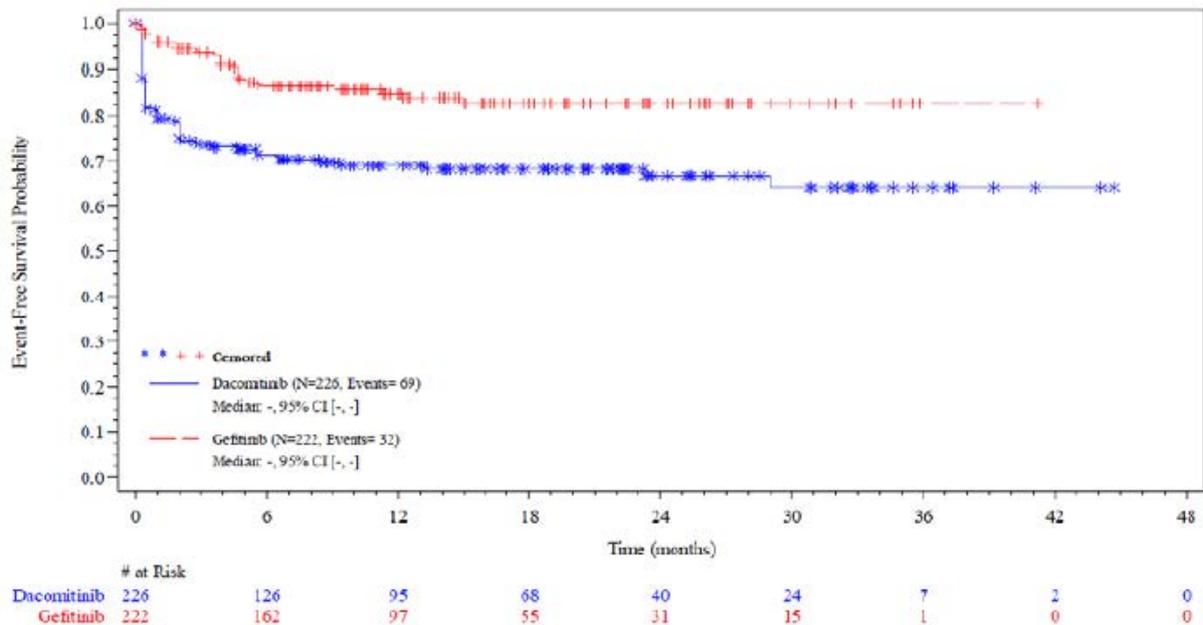


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Dysphagie (EORTC QLQ-LC13, einmalig bestätigte Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

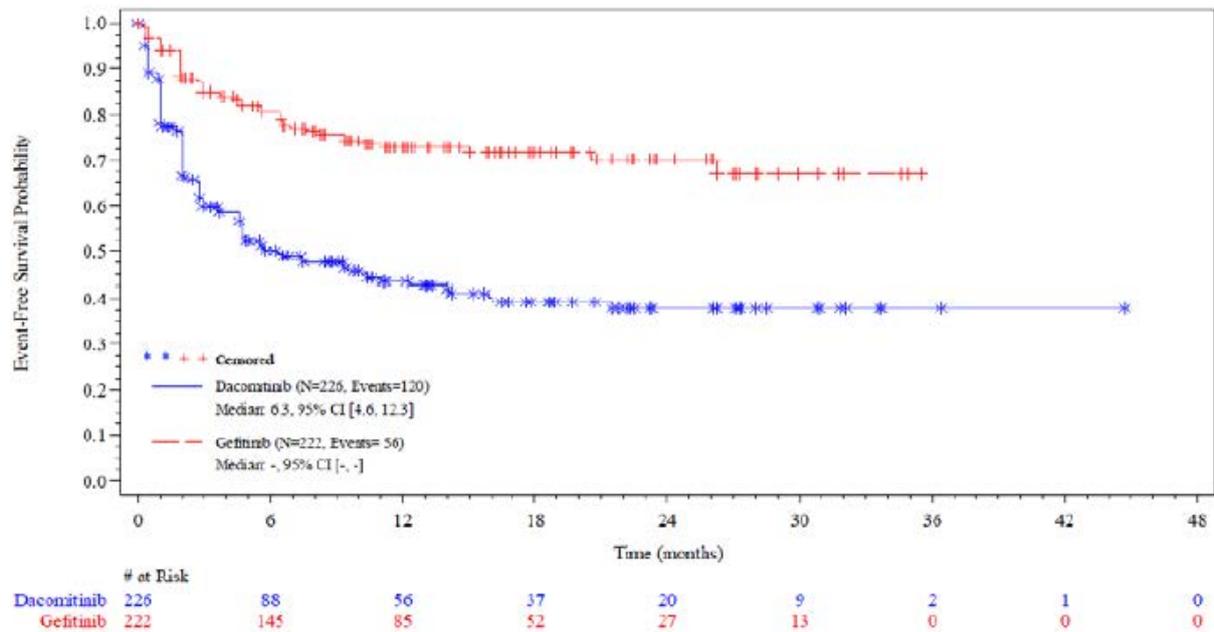


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt periphere Neuropathie (EORTC QLQ-LC13, einmalig bestätigte Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

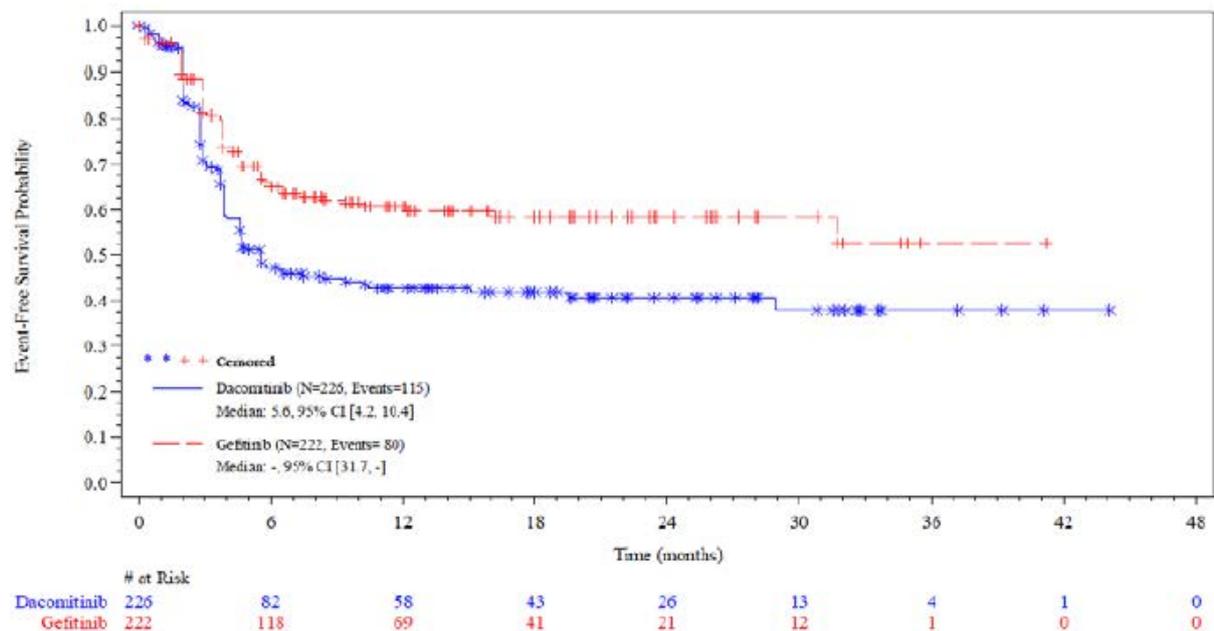


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Alopezie (EORTC QLQ-LC13, einmalig bestätigte Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

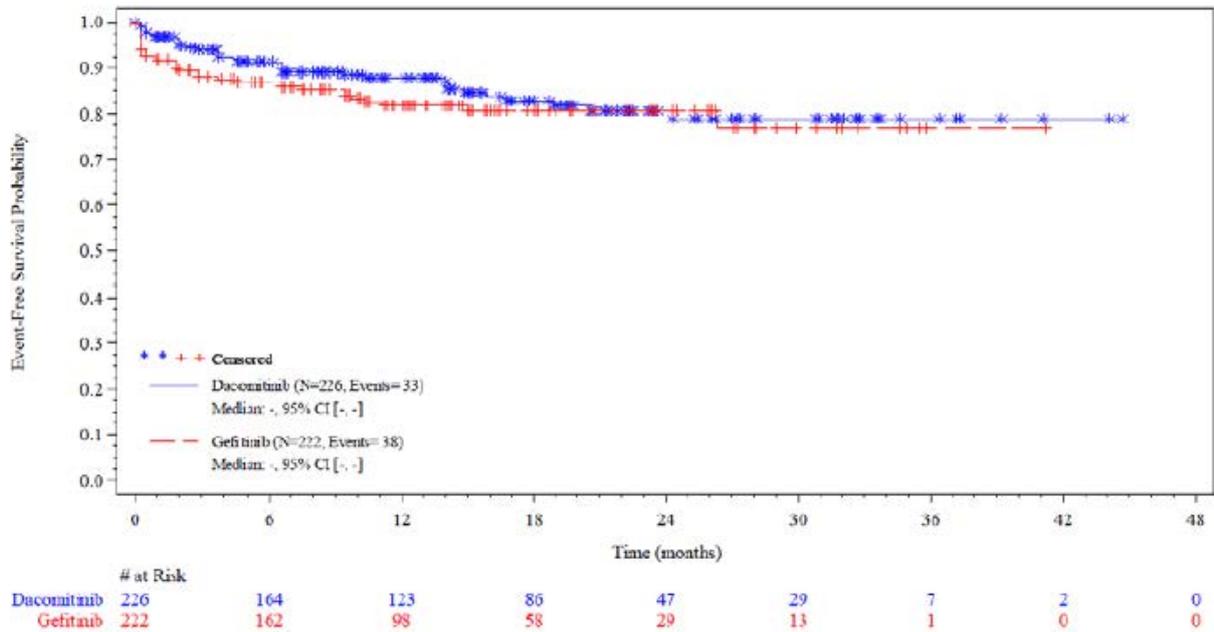


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Brustschmerzen (EORTC QLQ-LC13, einmalig bestätigte Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

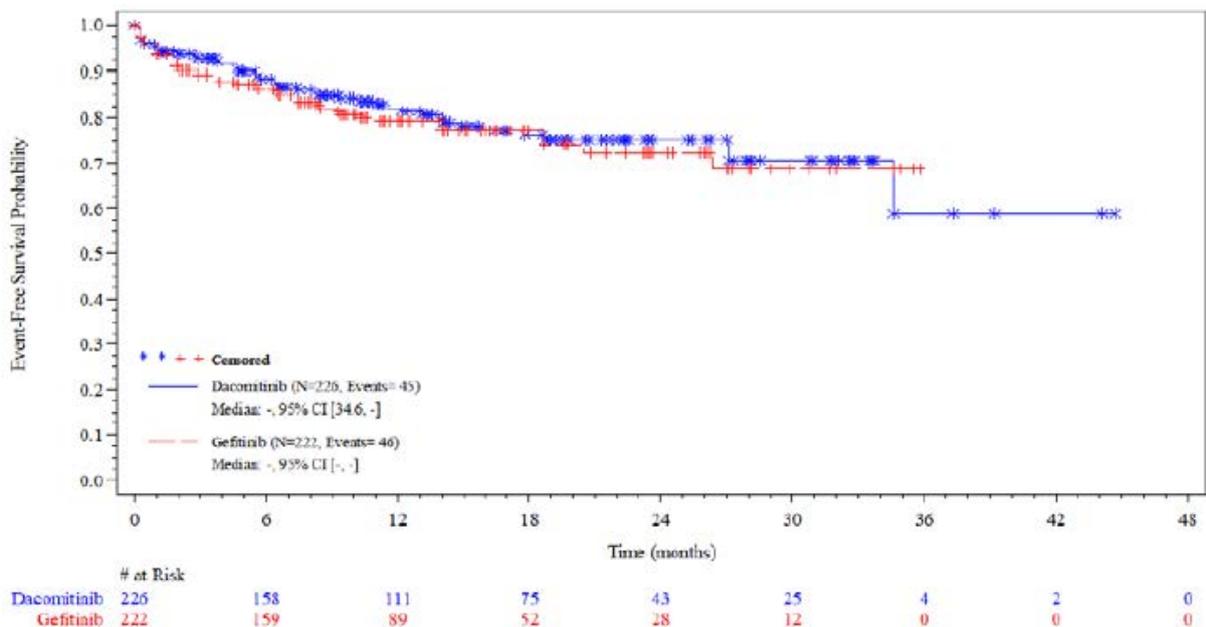


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schmerzen in Arm / Schulter (EORTC QLQ-LC13, einmalig bestätigte Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

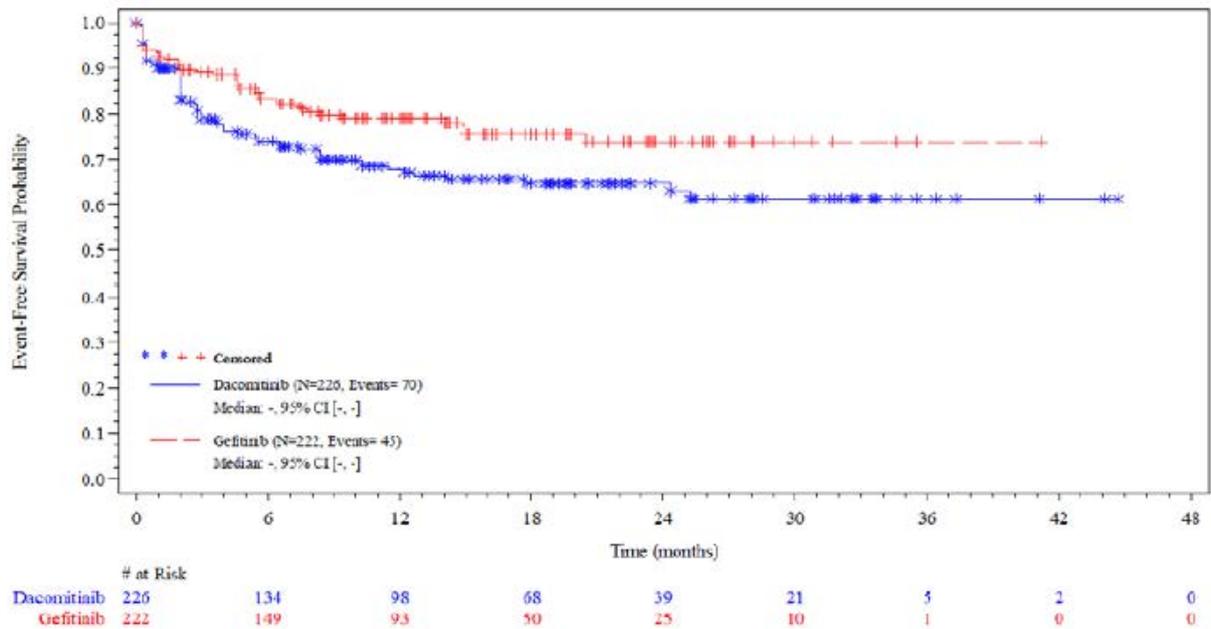


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt sonstige Schmerzen (EORTC QLQ-LC13, einmalig bestätigte Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

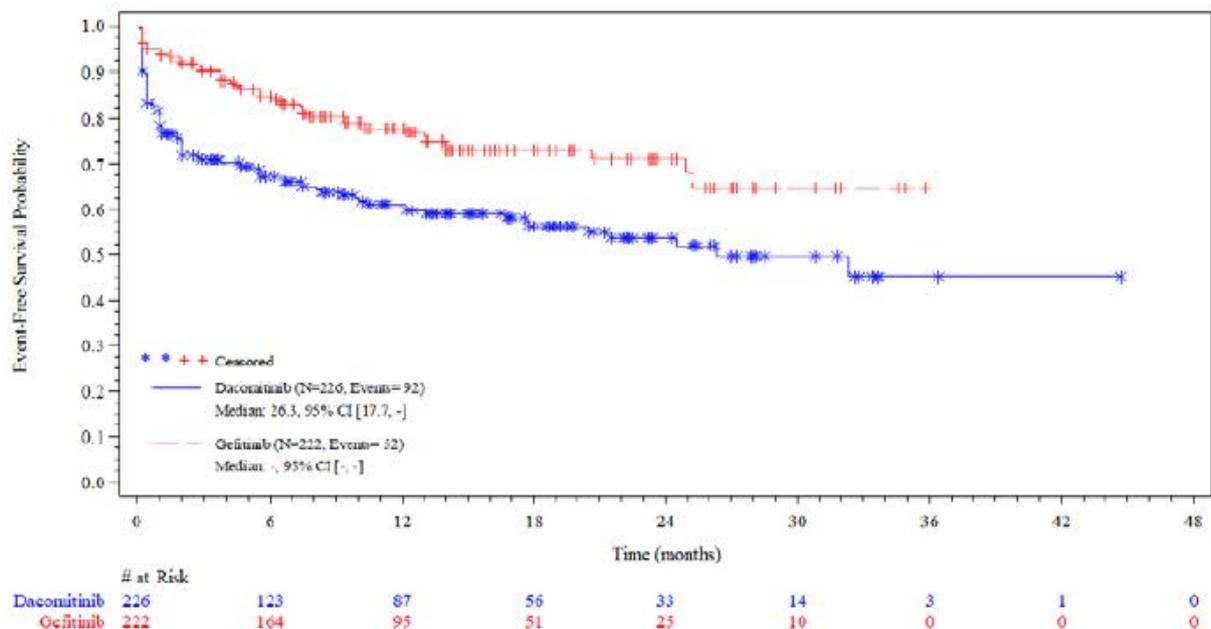


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, einmalig bestätigte Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

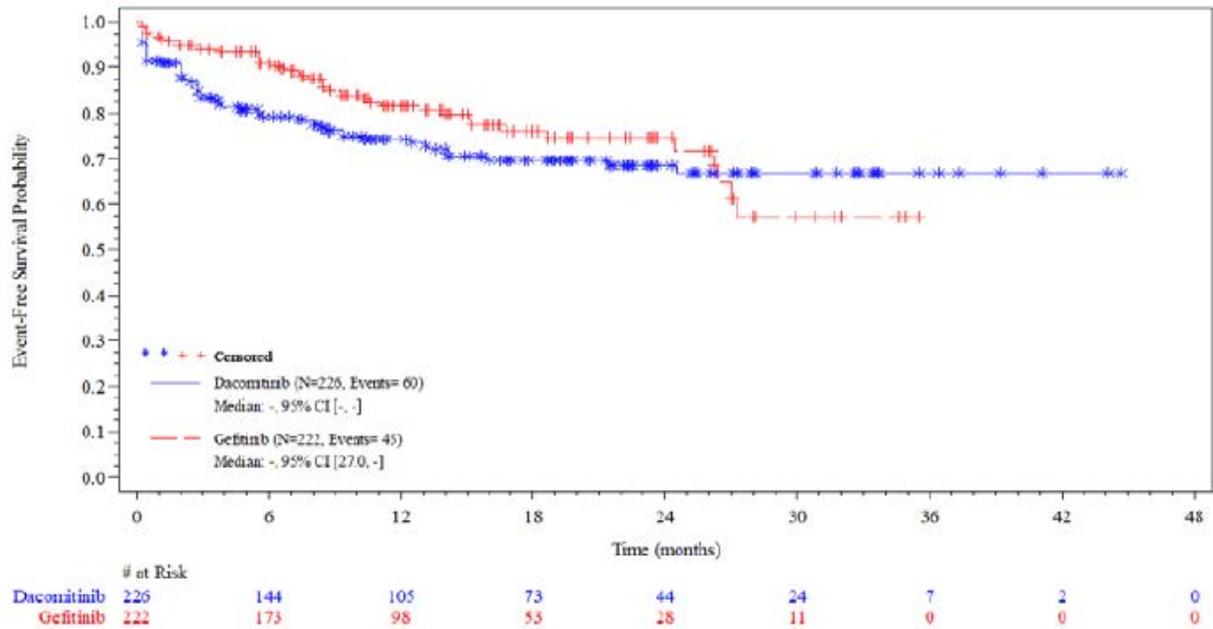


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, einmalig bestätigte Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

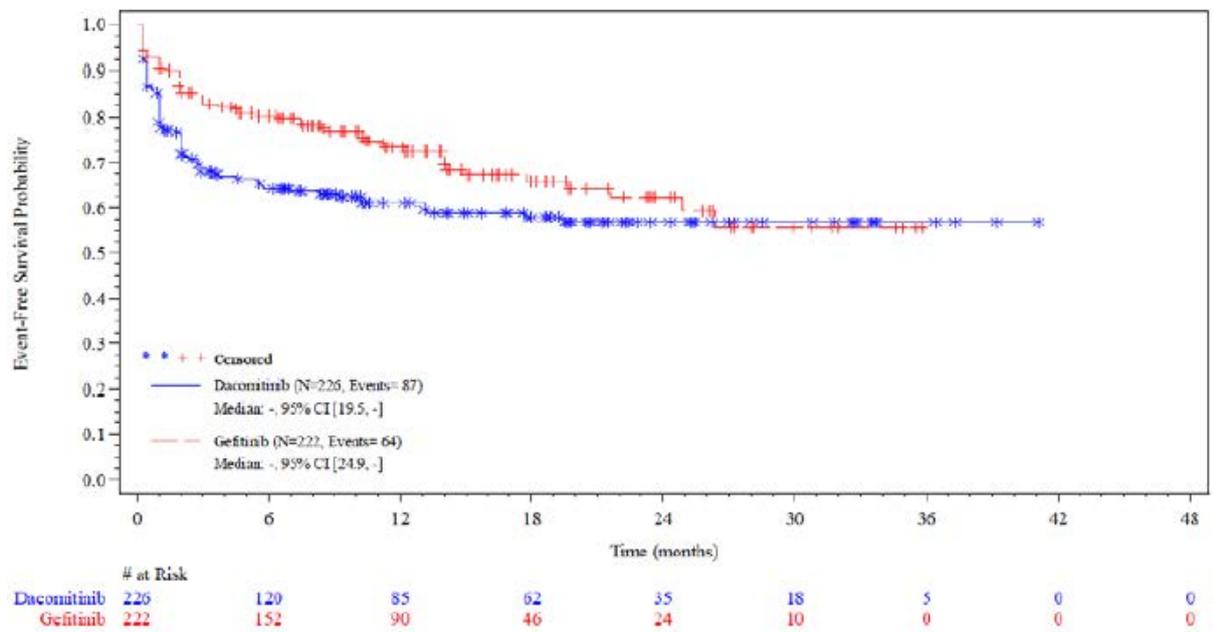


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, einmalig bestätigte Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

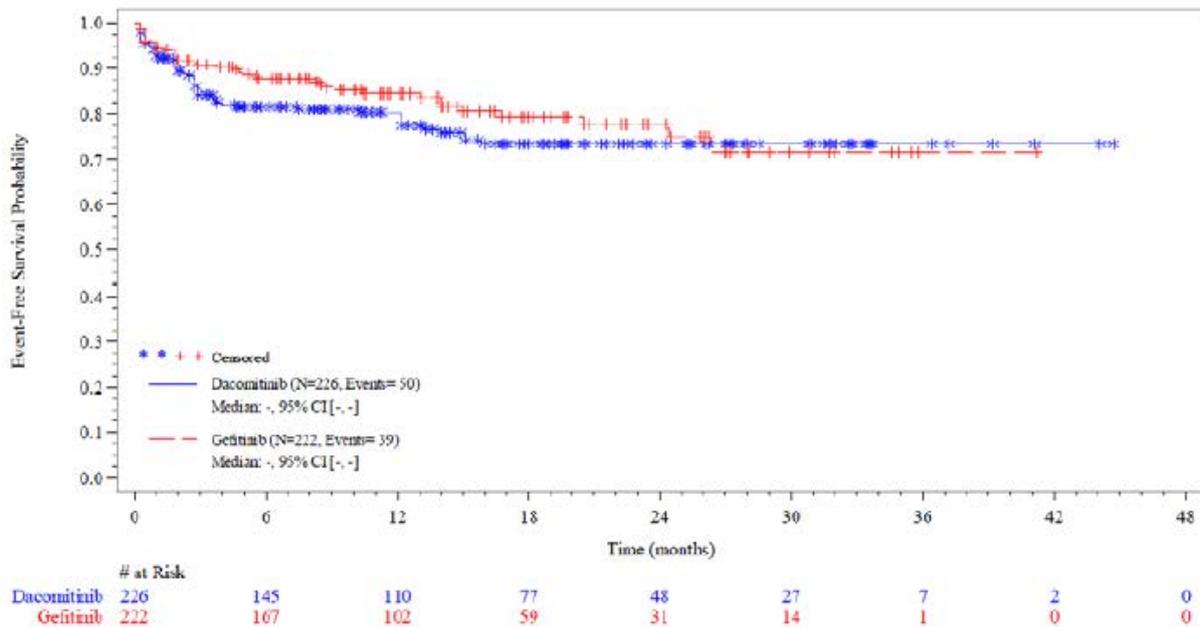


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, einmalig bestätigte Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

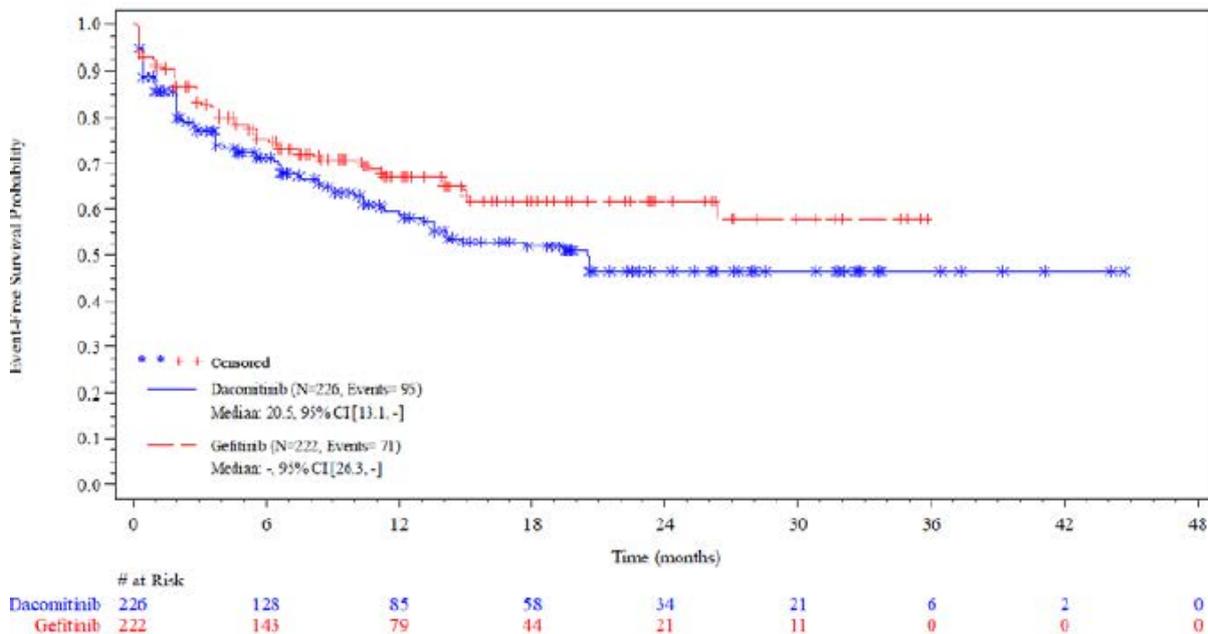


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, einmalig bestätigte Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

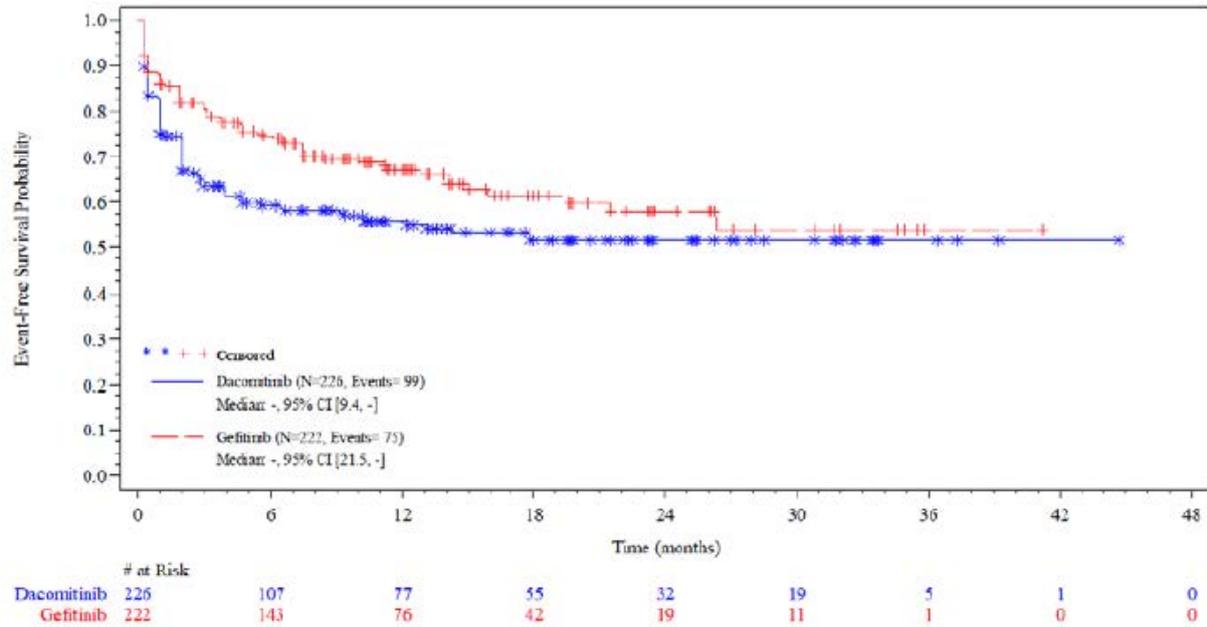


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, einmalig bestätigte Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

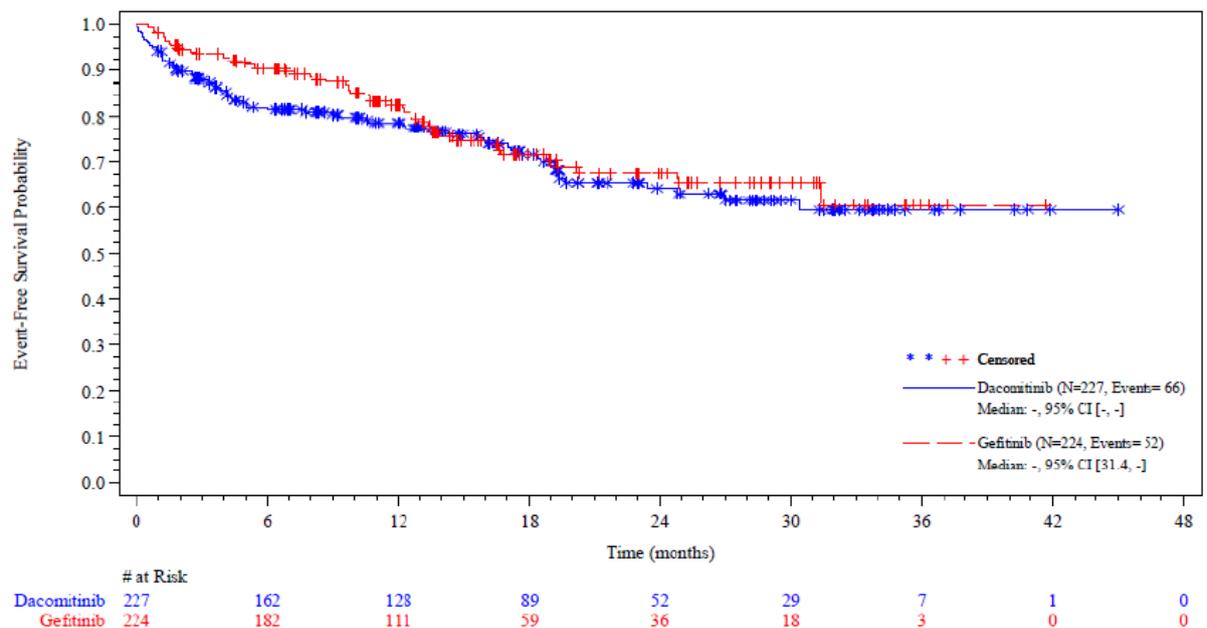


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt SUEs (Gesamtrate)

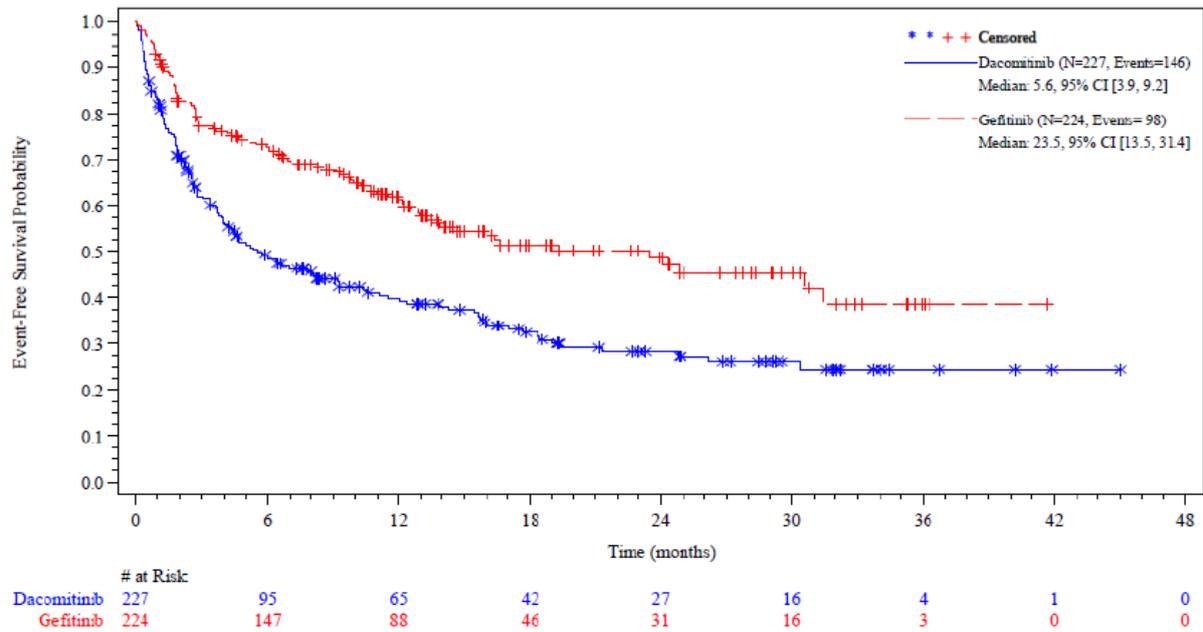


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ; Gesamtrate)

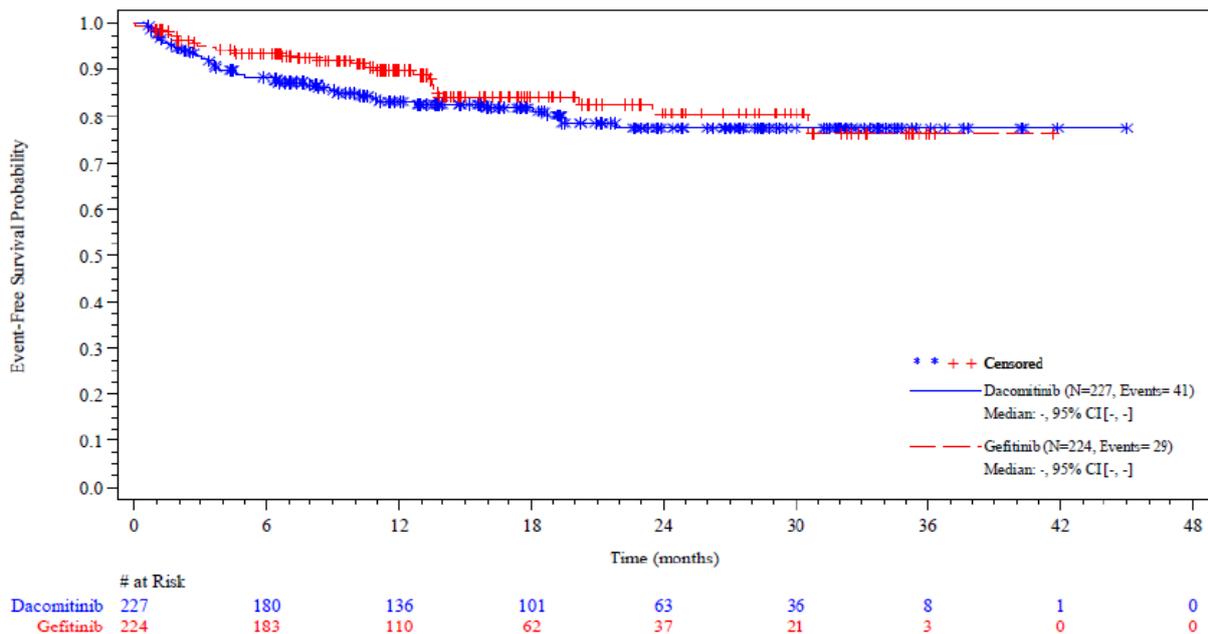


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Abbruch wegen UEs (Gesamtrate)

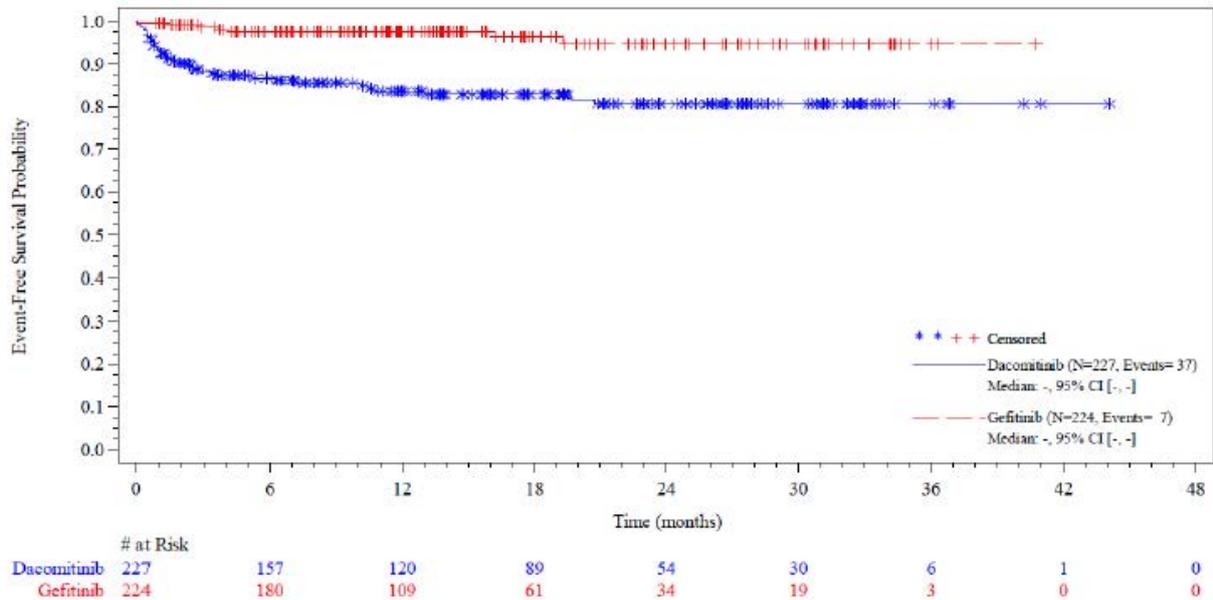


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ )

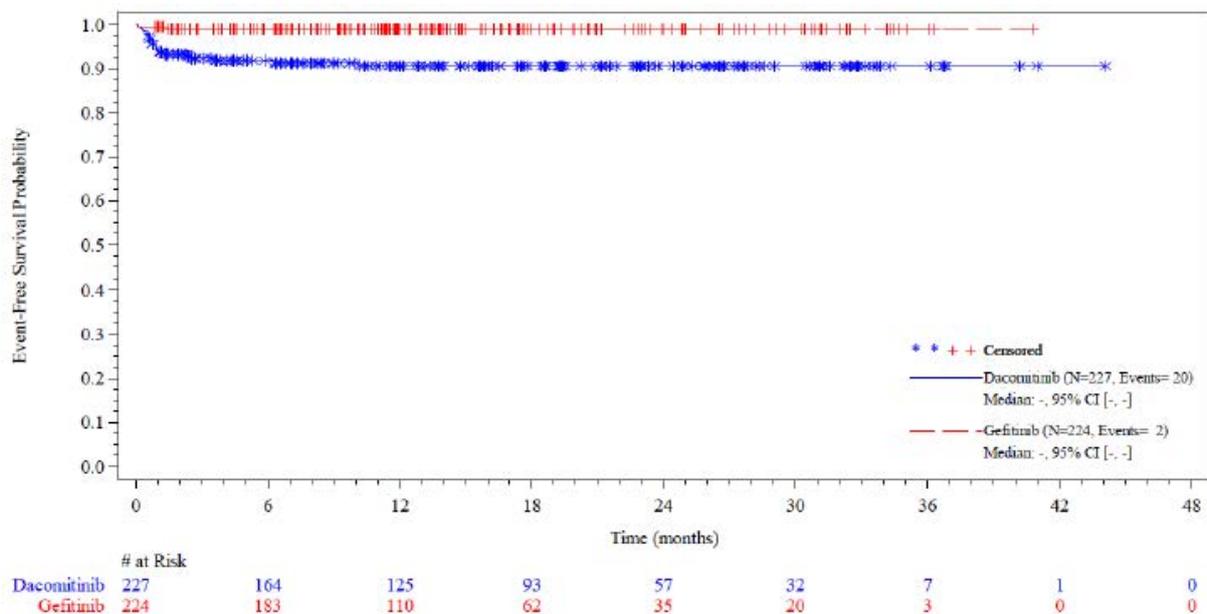


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Diarrhö (PT, schwere UEs mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ )

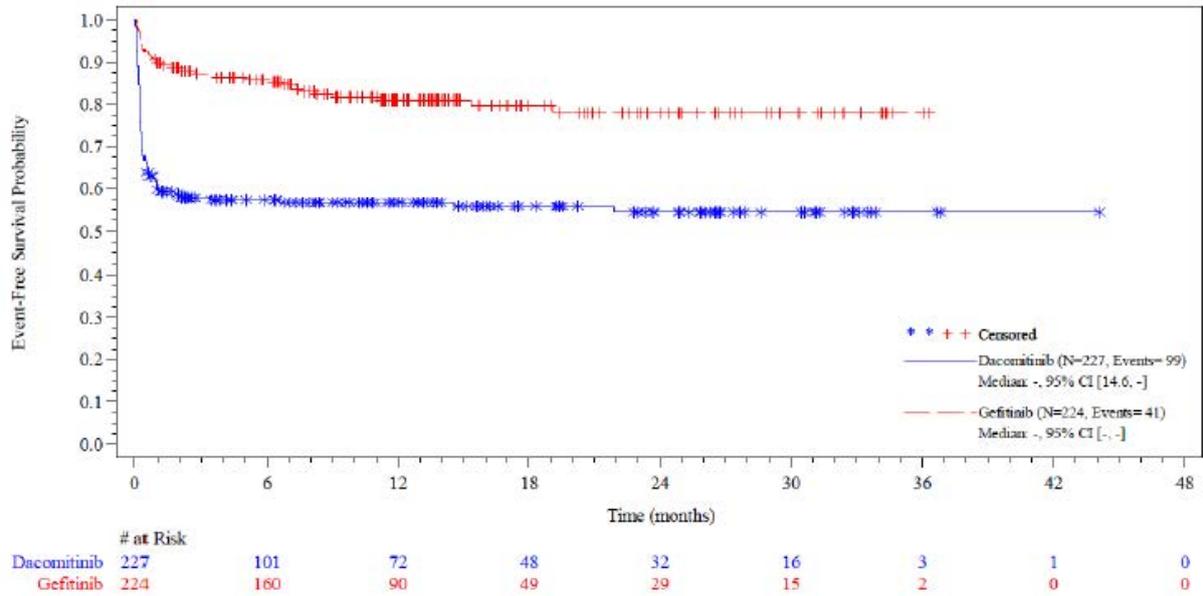


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Stomatitis (PT, UEs)

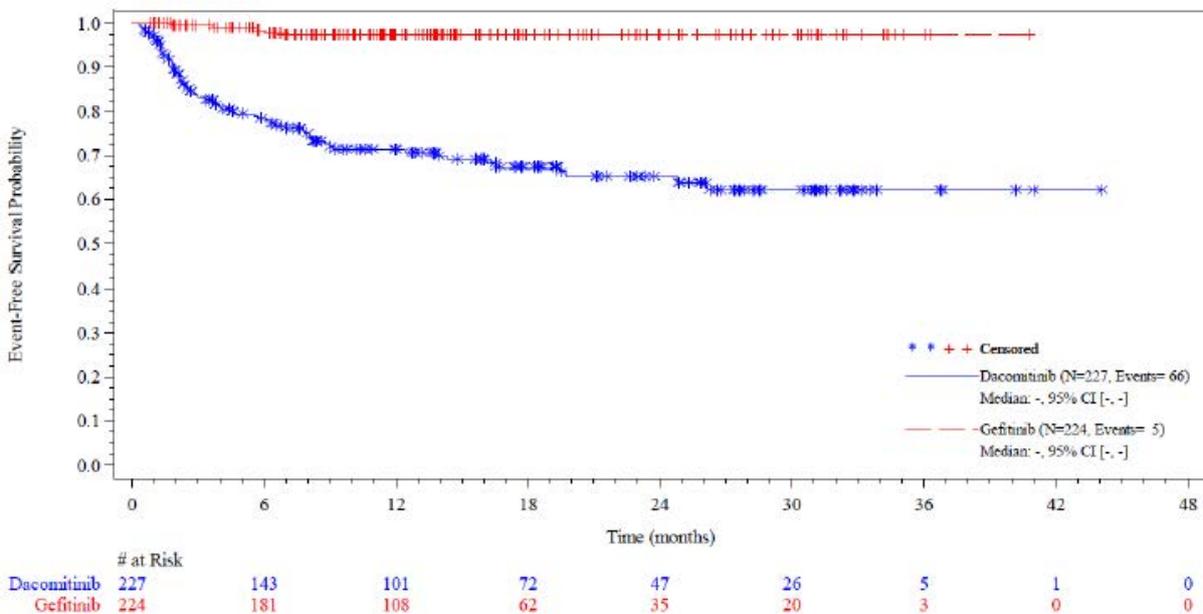


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ )

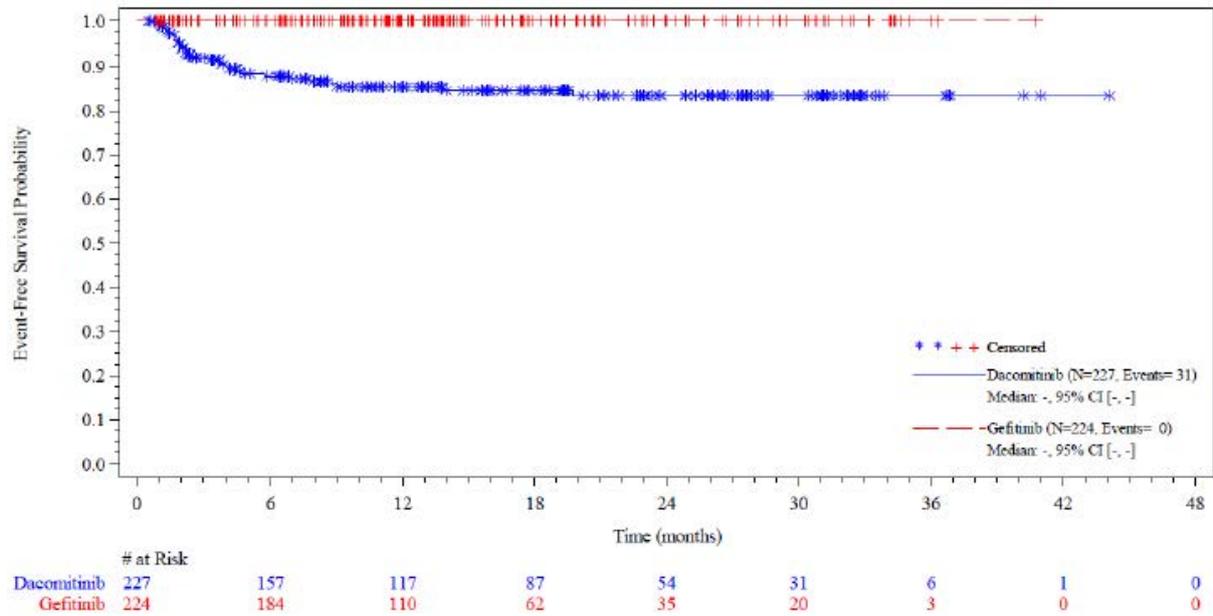


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Dermatitis akneiform (PT, schwere UEs mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ )

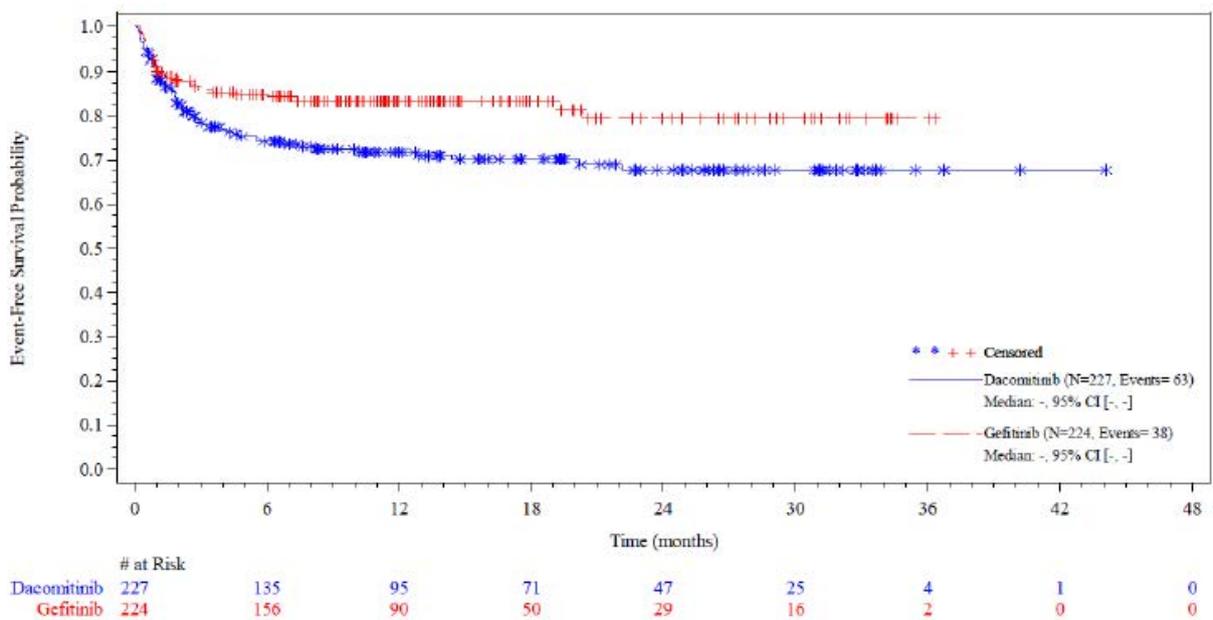


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt trockene Haut (PT, UEs)

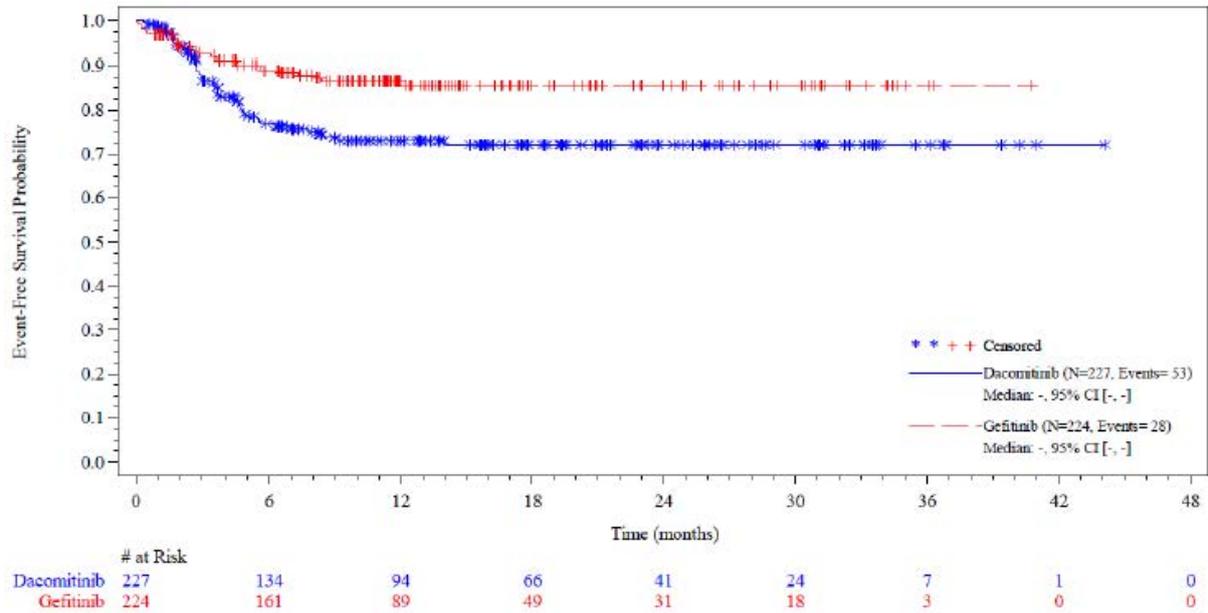


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Alopezie (PT, UEs)

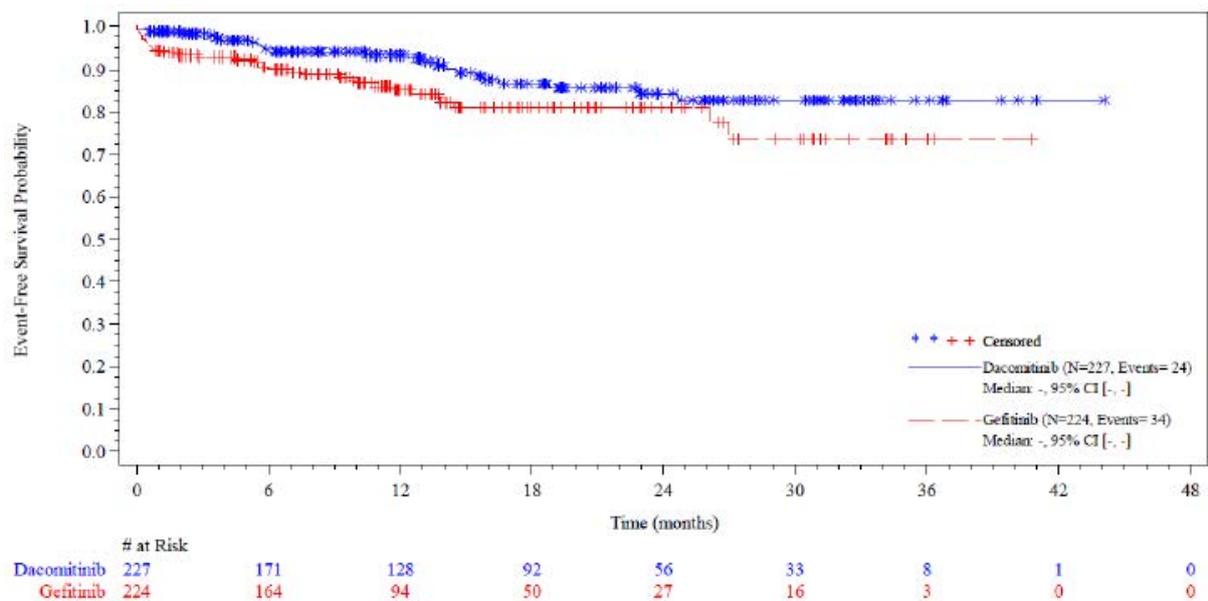


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Brustkorbschmerz (PT, UEs)

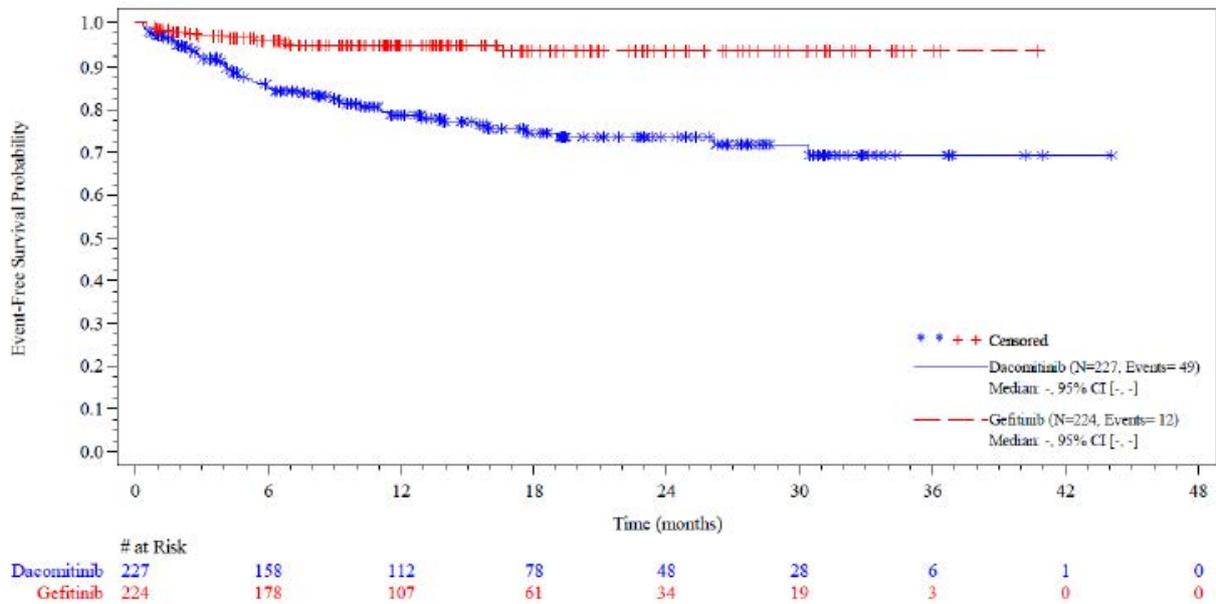


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ )

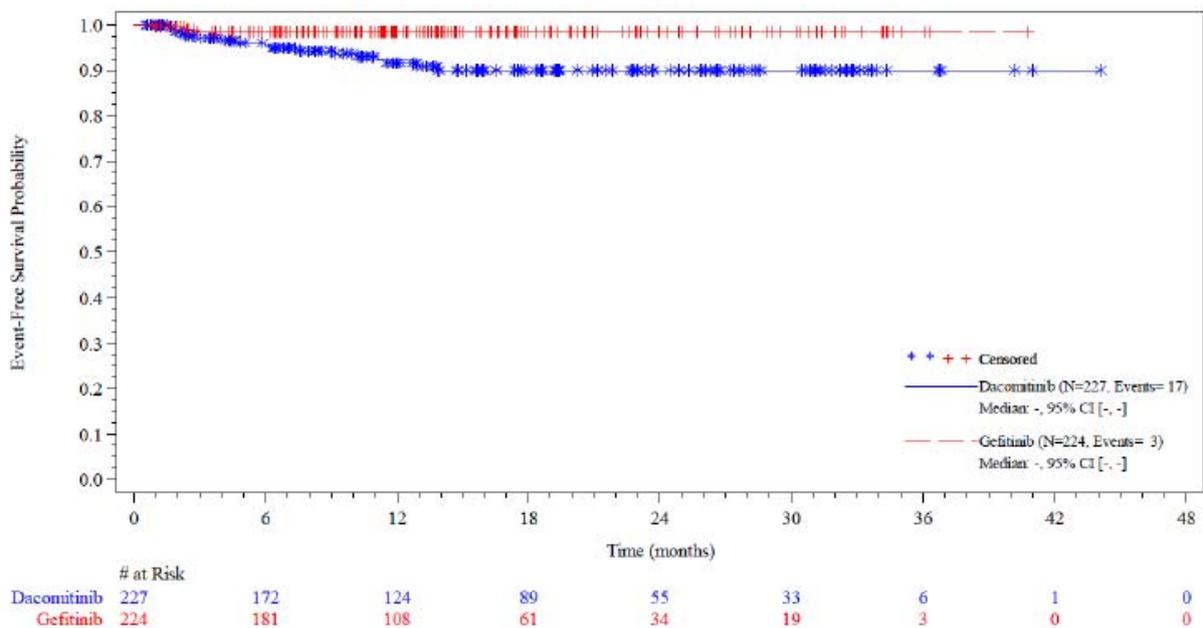


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Paronychie (PT, schwere UEs mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ )

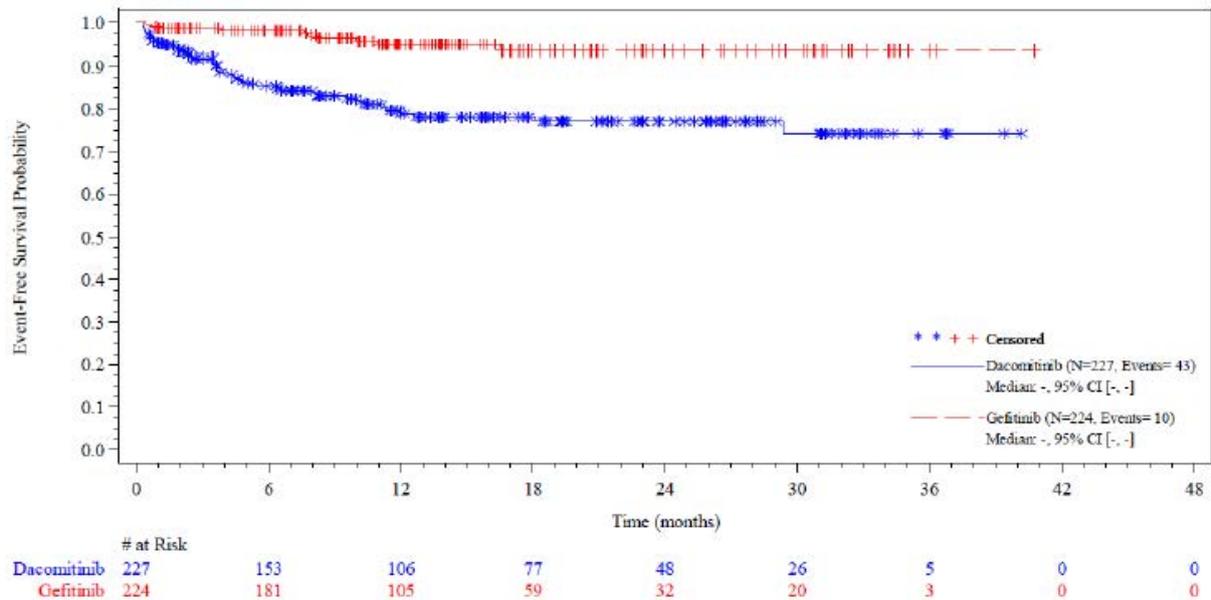


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Konjunktivitis (PT, UEs)

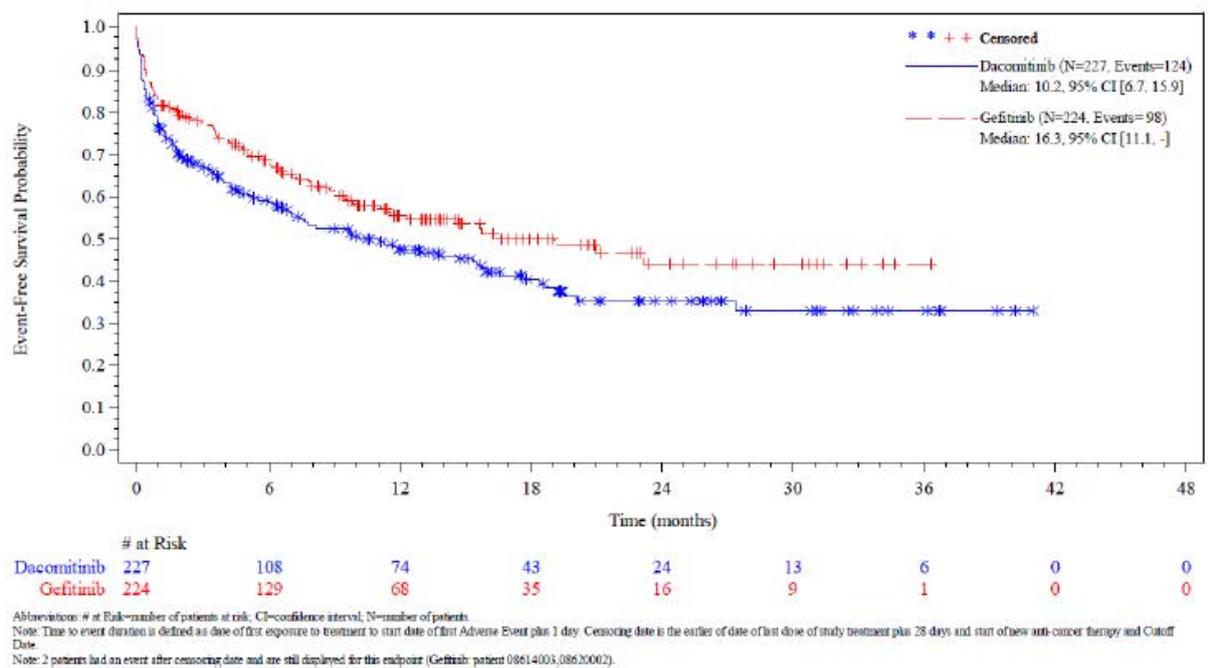


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs)

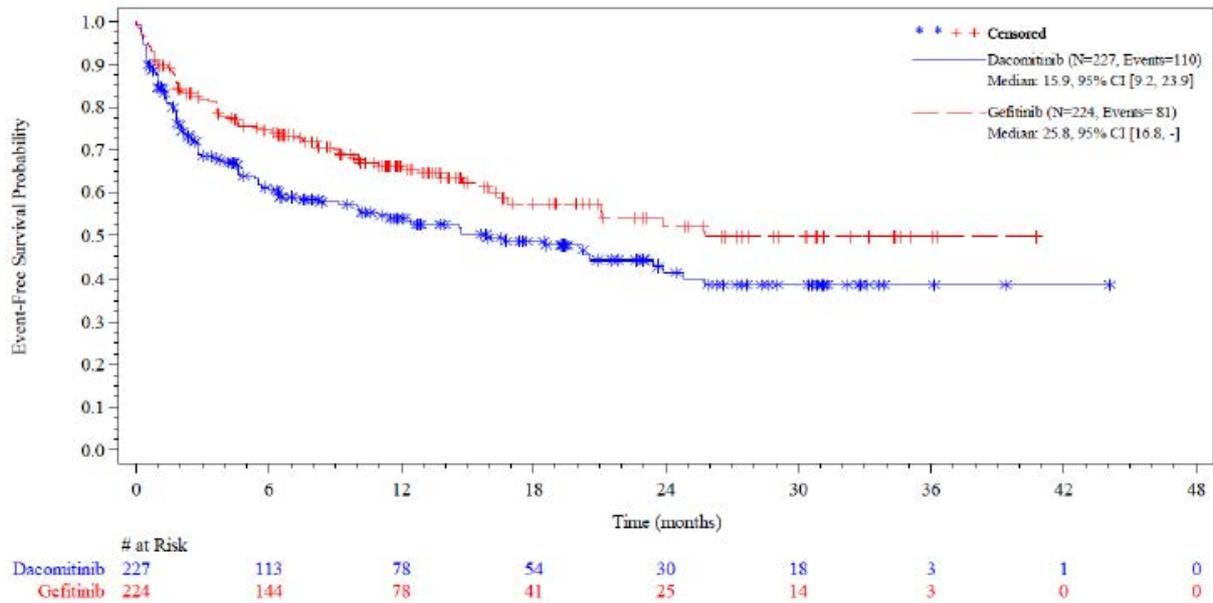


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, UEs)

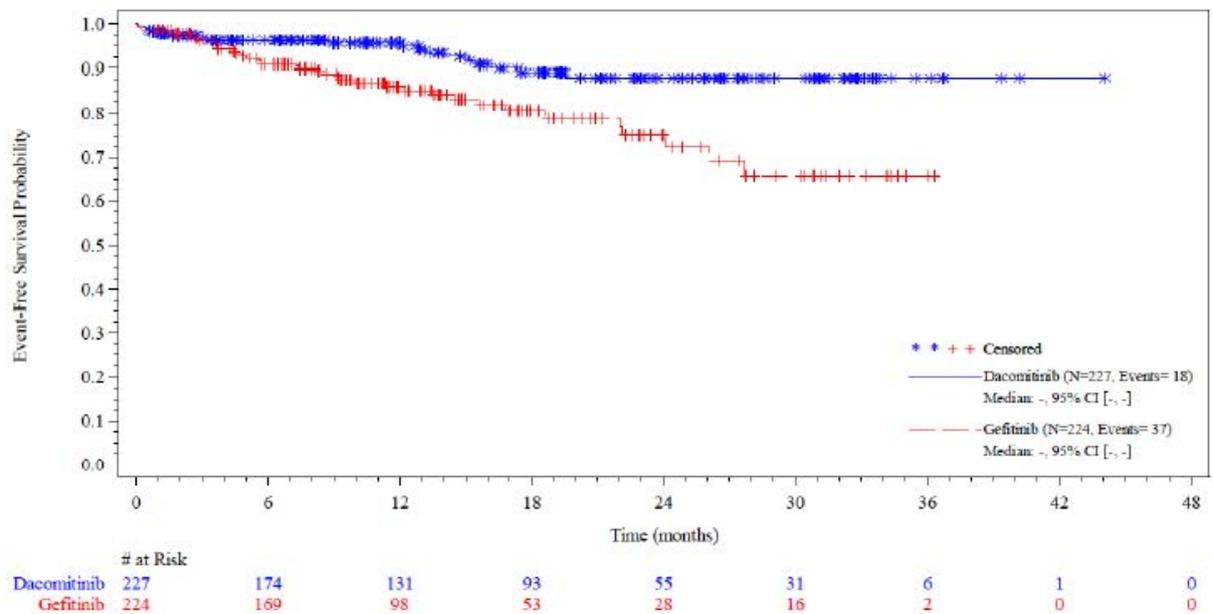


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Rückenschmerzen (PT, UEs)

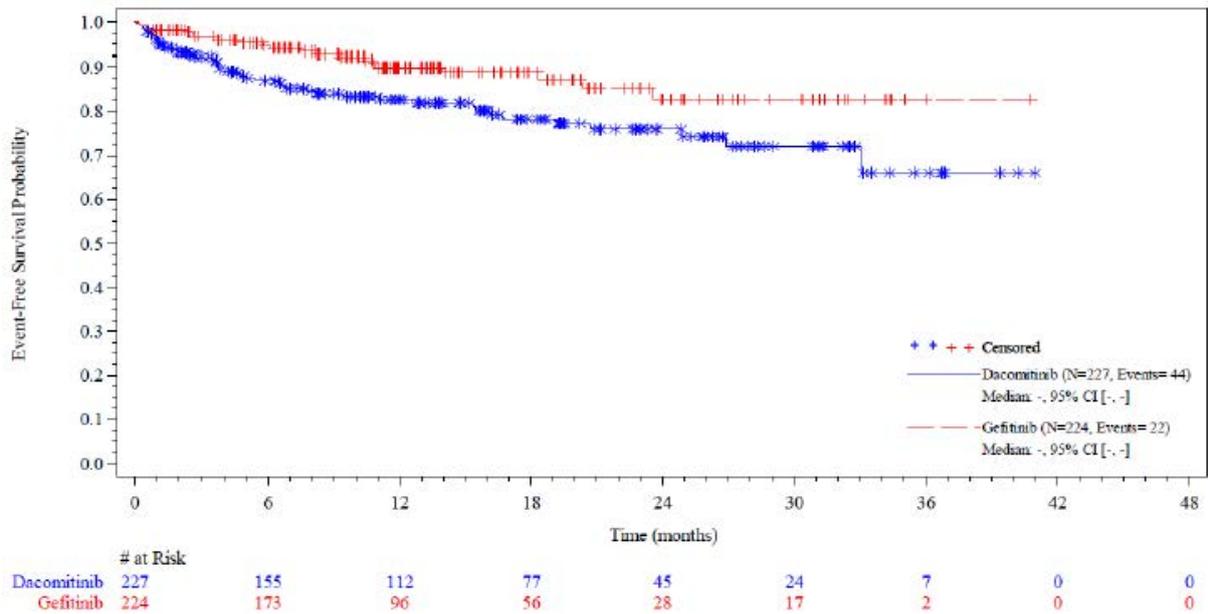


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, UEs)

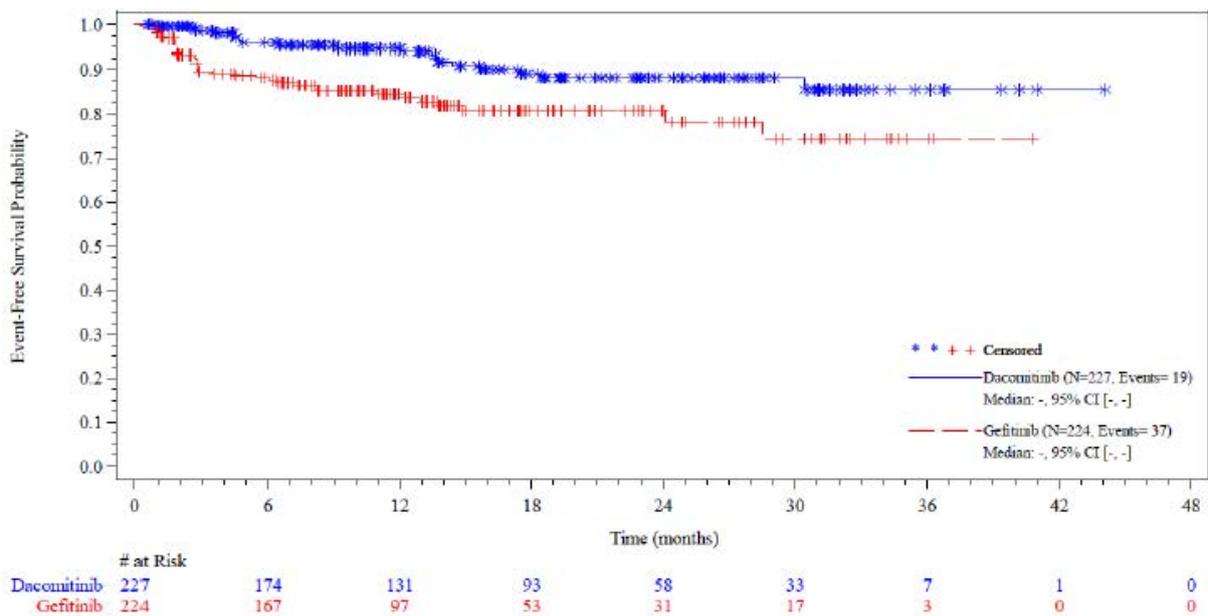


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Untersuchungen (SOC, schwere UEs mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ )

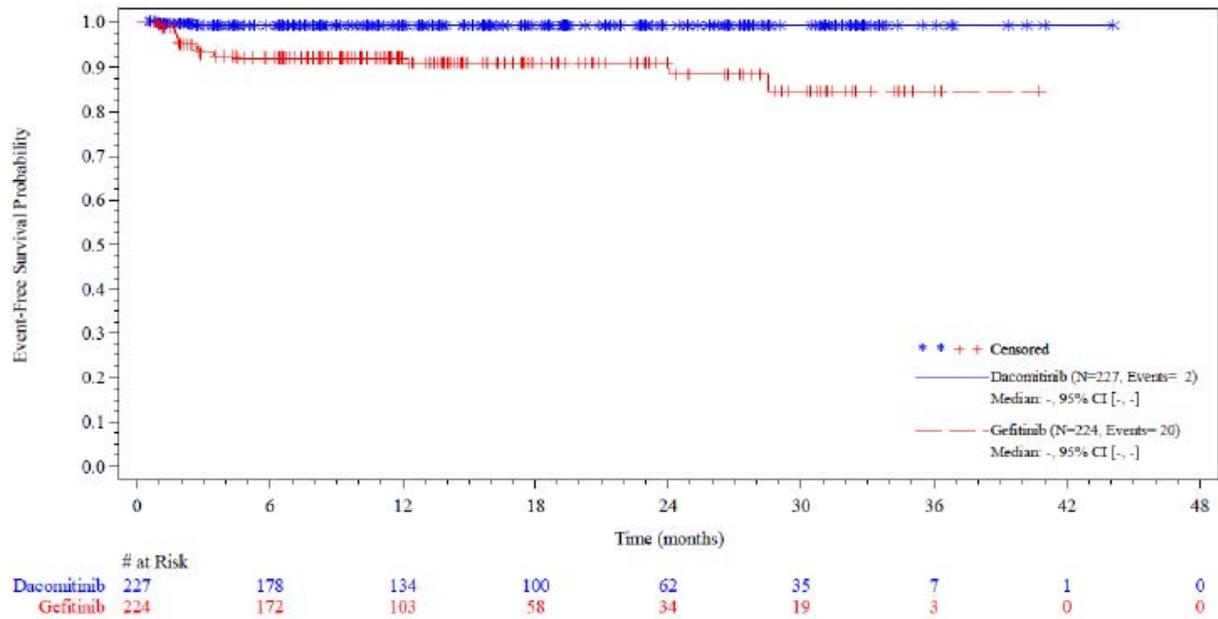


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Alanin-Aminotransferase erhöht (PT, schwere UEs mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ )

**Anhang C – Systemische Folgetherapien in der Studie ARCHER 1050 (Fragestellung 1)**

Tabelle 26: Anzahl an Patienten mit einer nachfolgenden systemischen Therapie (ITT-Population) zum 2. Datenschnitt vom 17.02.2017 (Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19)

	<b>Dacomitinib (N = 227)</b>	<b>Gefitinib (N = 225)</b>
Anzahl an Patienten mit jeglicher nachfolgenden systemischen Therapie	113 (49,8 %)	140 (62,2 %)
Pemetrexed	65 (28,6 %)	64 (28,4 %)
Cisplatin	38 (16,7 %)	42 (18,7 %)
Carboplatin	34 (15,0 %)	37 (16,4 %)
Osimertinib	32 (14,1 %)	47 (20,9 %)
Docetaxel	22 (9,7 %)	14 (6,2 %)
Gefitinib	18 (7,9 %)	16 (7,1 %)
Gemcitabin	17 (7,5 %)	17 (7,6 %)
Erlotinib	14 (6,2 %)	20 (8,9 %)
Paclitaxel	13 (5,7 %)	20 (8,9 %)
Quelle: (51) N: Anzahl der Patienten in der Auswertung		

**Anhang D – Responderanalyse zum Gesundheitszustand**

Tabelle 27: Ergebnisse (EQ-5D VAS, Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) – RCT, direkter Vergleich: Dacomitinib vs. Gefitinib (Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19)

Studie Endpunktkategorie	Dacomitinib		Gefitinib		Dacomitinib vs. Gefitinib HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>ARCHER 1050</b>					
<b>Morbidität (Symptomatik)</b>					
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS <sup>b</sup>	224	27,2 [9,4; n. b.] 99 (44,2)	221	n. e. [21,5; n. b.] 70 (31,7)	1,58 [1,16; 2,15]; 0,003
<p>a: Cox-Modell, stratifiziert nach Randomisierungsfaktoren, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test  b: Eine Zunahme des Scores um <math>\geq 10</math> Punkte gegenüber dem Ausgangswert, gemessen an mindestens 2 aufeinanderfolgenden Visiten, wird als einmalig bestätigte Verschlechterung angesehen.  EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions Questionnaire; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>					

## Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

### Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein

### Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym, Deutsche Patientenliga Atemwegs- erkrankungen e. V	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

*Ergänzende Frage zu Frage 2:* Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Ergänzende Frage zu Frage 3:* Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Ergänzende Frage zu Frage 4:* Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?