

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstr. 13

10623 Berlin

22. August 2019

Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V

Dacomitinib

veröffentlicht am 1. August 2019

Vorgangsnummer 2019-05-01-D-442

IQWiG Bericht Nr. 800

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Dacomitinib (Vizimpro®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate/Symptomatik
 4. 3. 2. 3. ZNS Metastasen
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
 4. 3. 2. 5. Lebensqualität
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek

Vorsitzender

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Diana Lüftner

Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397

Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754

IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF

info@dgho.de • www.dgho.de

1. Zusammenfassung

Mit Dacomitinib (Vizimpro®) wurde das fünfte gezielte Arzneimittel für die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Nachweis einer aktivierenden *EGFR* Mutation zugelassen, zwei dieser Arzneimittel (Afatinib, Osimertinib) waren auch Gegenstand der frühen Nutzenbewertung. Dacomitinib ist zugelassen für die Erstlinientherapie. Der G-BA hat das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subgruppen / Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
del19 oder L8585R	Afatinib oder Erlotinib oder Gefitinib	gering	Hinweis	nicht belegt	-
andere Mutationen	Patienten-individuelle Therapie	nicht belegt	-	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die ZVT bei Patienten mit del19 oder L858R entspricht schon nicht mehr dem Stand des Wissens in dieser wissenschaftsaktiven Indikation. In der Erstlinie ist Osimertinib die Therapie der Wahl.
- Basis der frühen Nutzenbewertung von Dacomitinib sind die Daten von ARCHER 1050, einer multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie, in der Dacomitinib mit Gefitinib verglichen wurde. Die Studie schloss nur Patienten mit del19 oder L858R ein. Patienten mit Hirnmetastasen wurden ausgeschlossen. Die Studie wurde schwerpunktmäßig im asiatischen Raum durchgeführt.
- Dacomitinib führt bei Patienten mit del19 oder L858R gegenüber Gefitinib zur Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit.
- Die Rate von Nebenwirkungen im Schweregrad CTCAE 3/4 ist höher unter Dacomitinib als unter Gefitinib. In einigen Parametern der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist Dacomitinib dem Gefitinib unterlegen.
- Daten zur Wirksamkeit von Dacomitinib bei anderen genetischen Aberrationen liegen nicht vor.

Ein Vorteil von Dacomitinib gegenüber Osimertinib ist nicht belegt, auch nicht gegenüber Afatinib. Gegenüber Gefitinib werden die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit verlängert. Der Stellenwert von Dacomitinib in der Erstlinientherapie des *EGFRmut+* NSCLC ist angesichts der Verfügbarkeit wirksamer und besser verträglicher Alternativen sowie dem Fehlen weiterer Direktvergleiche unklar.

2. Einleitung

Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wurde für das Jahr 2016 auf insgesamt 55.300 geschätzt [1]. Lungenkrebs liegt bei

Frauen an dritter Stelle, bei Männern an zweiter Stelle der Häufigkeit aller Krebserkrankungen. Die altersstandardisierten Erkrankungsraten steigen bei den Frauen kontinuierlich, in Deutschland seit dem Ende der 1990er um 30%. Bei den Männern sind sie im gleichen Zeitraum um 20% gesunken. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 69, für Männer bei 70 Jahren.

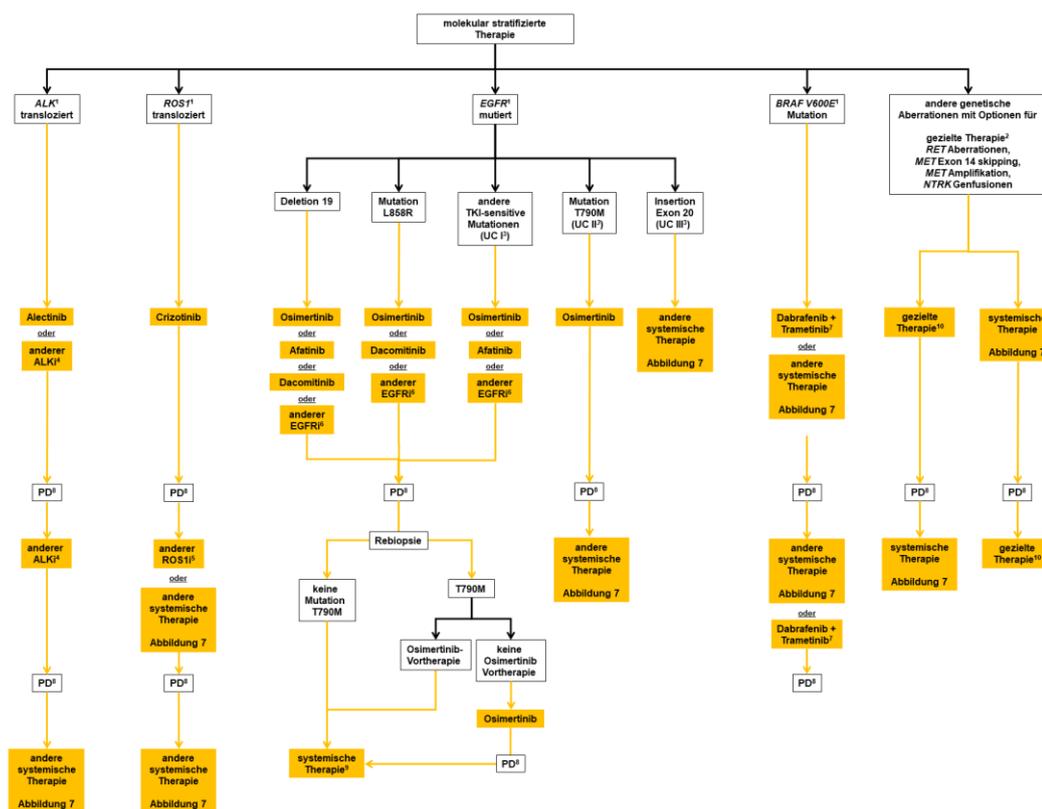
Die Mortalität ist bei Patienten mit Lungenkrebs hoch. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen für Frauen bei 21%, für Männer bei 16%. Bei der Krebssterblichkeit liegt das Lungenkarzinom bei Männern an erster, bei Frauen an zweiter Stelle.

3. Stand des Wissens

Basis für die Stratifikation der medikamentösen Therapie beim fortgeschrittenen NSCLC ist heute die gezielte molekulargenetische und immunhistochemische Diagnostik auf prädiktive Mutationen [2, 3].

Für die Therapie von Patienten mit aktivierenden *EGFR*-Mutationen stehen Daten von Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) der ersten Generation (Erlotinib, Gefitinib), der zweiten Generation (Afatinib, Dacomitinib) und der dritten Generation (Osimertinib) zur Verfügung, siehe Abbildung 1.

Abbildung 1: Algorithmus für die molekular stratifizierte Therapie des NSCLC in fortgeschrittenen Stadien [2]



Legende: ¹ALK – Gen der Anaplastic Lymphoma Kinase; *ROS1* – Gen der Protoonkogen Tyrosinproteinkinase ROS; *EGFR* – Gen des Epidermal Growth Factor Receptor; *BRAFV600E* – Punktmutation im BRAF-Gen; ²andere genetische Aberrationen – *BRAFV600E*; *c-MET Exon 14* skipping mutation; *NTRK* Fusionen; ³UC – uncommon mutations, UC I – Punktmutationen oder Duplikationen in den Exonen 18-21, UCII – Mutation T790M im Exon 20 allein oder in Kombination mit anderen Mutationen, UC III – Exon 20 Insertionen; ⁴ALKi – ALK-Inhibitor: Alectinib, Brigatinib (zugelassen nach Crizotinib), Ceritinib, Crizotinib, Lorlatinib (zugelassen nach Alectinib, Ceritinib und Crizotinib); ⁵ROSi – ROS1-Inhibitor: Ceritinib, Crizotinib, Cabozantinib (nicht in dieser Indikation zugelassen), Lorlatinib (nicht in dieser Indikation zugelassen); ⁶EGFR-TKI – Afatinib, Dacomitinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib; ⁷Dabrafenib/Trametinib kann in der Erst- oder der Zweitlinientherapie eingesetzt werden; ⁸CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung, PD – progrediente Erkrankung; ⁹ andere systemische Therapie, z. B. Carboplatin/Paclitaxel/Atezolizumab/Bevacizumab; ¹⁰ jeweils in Abhängigkeit von der Zulassung; Larotrectinib ist zugelassen bei

NTRK-Genfusionen, wenn keine anderen, zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen; weitere gezielte Arzneimittel sind derzeit in dieser Gruppe nicht zugelassen;

TKI sind wirksamer als platinhaltige Chemotherapie und mit weniger Nebenwirkungen belastet. Entscheidend für die Wirksamkeit sind der TKI selbst und die Art der Mutation. Trotz deutlicher Unterschiede gegenüber Chemotherapie und auch untereinander lassen sich in den meisten randomisierten Studien keine Überlebenszeitunterschiede nachweisen. Ein Grund dafür sind Crossover-Effekte, wenn Patienten im Chemotherapie-Arm bei Progress eine TKI-Therapie erhalten. Allerdings zeigen Registerdaten zunehmend, dass Patienten mit EGFR-Mutation unter EGFR-TKI Therapie länger leben als unter Chemotherapie. In einer Auswertung des Netzwerks Genomische Medizin betrug das mediane Überleben unter Therapie mit EGFR-TKI 31,5 Monate gegenüber 9,6 Monaten unter Chemotherapie (HR 0,169) [4].

Exon 19 Deletionen stellen die häufigste, aktivierende *EGFR*-Aberration dar. Patienten mit del19 haben die längste Remissionsdauer und die längste Überlebenszeit. L858R Mutationen in Exon 21 sind die zweithäufigste, aktivierende *EGFR*-Aberration. Bei Patienten mit Mutation L858R führen TKI zu Remissionsraten von 40-70% und zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber platinhaltiger Chemotherapie. Bei den anderen genetischen *EGFR*-Aberrationen, sogenannten Uncommon Mutations (UC), wird zwischen TKI-sensitiven und –resistenten Mutationen unterschieden. Da diese selten sind und häufig auch komplexe Aberrationen vorliegen, sind Einzelfallentscheidungen erforderlich [2, 3].

Daten zum Einsatz von gezielten EGFR TKI in der Erstlinientherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Randomisierte Studien zu gezielten Inhibitoren in der Erstlinientherapie von Patienten mit EGFR mut+ NSCLC

Studienname / Erstautor / Jahr	Region	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	Cross-over ²	RR ³	PFÜ ⁴ (HR ⁵)	ÜLZ ⁶ (HR ⁵)
Mok, 2009 [5] Fukuoka, 2011 [6]	Asien	Carboplatin Paclitaxel	Gefitinib	261	64	47,3 vs 71,2 p = 0,0001	6,3 vs 9,5 p < 0,001	n.s.
Maemondo, 2010 [7]	Japan	Carboplatin Paclitaxel	Gefitinib	230	95	30,7 vs 73,7 p < 0,001	5,4 vs 10,8 p < 0,001	n.s.
Mitsudomi, 2010 [8]	Japan	Cisplatin Docetaxel	Gefitinib	177	59	32,2 vs 62,1 p < 0,001	6,3 vs 9,2 p < 0,001	n.s.
Zhou, 2011 [9]	China	Carboplatin Gemcitabin	Erlotinib	165	68	36 vs 83 p < 0,0001	4,6 vs 13,1 0,16 p < 0,0001	n.s.
Rosell, 2012 [10]	Europa	Cisplatin / Docetaxel, Gemcitabin	Erlotinib	174	76	10,5 vs 55,7	5,2 vs 9,7 0,37 p < 0,0001	n.s.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Studienparameter bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC. Er war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie.

Dacomitinib führt gegenüber Gefitinib zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,76; Median 7,3 Monate; $p = 0,0438$), der mediane Wert liegt bei 34,1 Monaten. In der Subgruppenanalyse ist der Unterschied der Überlebenszeit in der Subgruppe der Patienten mit del19 nicht signifikant ($p=0,49$).

In der Analyse zur Postprogressionstherapie hatten 36,9% der Patienten im Gefitinib- und 28,2% der Patienten im Dacomitinib-Arm einen EGFR-TKI erhalten.

Ergebnisse eines aktuellen Datenschnitts liegen nicht vor.

4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Morbidität ist aufgrund der belastenden Symptomatik bei dem fortgeschrittenen Krankheitsbild ein besonders wichtiger Endpunkt bei Patienten mit NSCLC.

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Unter Dacomitinib wurde eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von 9,2 auf 14,7 Monaten erreicht (Hazard Ratio 0,59; Median 5,5 Monate). Dieser Wert liegt deutlich oberhalb des Medians anderer TKI der ersten und zweiten Generation, aber unterhalb von Osimertinib, siehe Tabelle 2.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Daten zur Ansprechrate sind im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nicht aufgeführt. In den publizierten Daten sind die Ansprechraten in beiden Studienarmen hoch (75 vs 72%), die Rate kompletter Remissionen unter Dacomitinib liegt bei 5%.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten in der Zulassungsstudie bei 53% der Patienten unter Dacomitinib versus 32% unter Gefitinib auf. Die Nebenwirkungen in den beiden Studienarmen sind unterschiedlich.

Schwere Nebenwirkungen, die unter Dacomitinib bei mehr als 5% der Patienten auftraten, waren Akne (14%), Diarrhoe (8%) und Paronychie (7%). Diarrhoe war die häufigste aller Nebenwirkungen, sie trat bei 86% der Patienten auf. Sie erfordert supportive Maßnahmen, ggf. Dosisreduktion.

Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen wurden unter Dacomitinib bei 10%, unter Gefitinib bei 7% der Patienten vorgenommen. Bei 66% der Patienten im Dacomitinib fanden Dosisreduktionen statt.

4. 3. 2. 4. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Patient-Reported Outcome und Lebensqualität wurde mittels der Fragebogens QLQ-C30, QLQ-LC13, and EQ-5D erfasst. In beiden Studienarmen zeigte sich eine Verbesserung des Parameters Brustschmerz, deutlicher unter Dacomitinib als unter Gefitinib [14].

In der gesundheitsbezogenen Analyse der globalen Lebensqualität, in Rollenfunktion, kognitiver und sozialer Funktion zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Dacomitinib.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht ist umfangreich und detailliert. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wird nicht in Frage gestellt. Der Bericht listet die Vorteile von Dacomitinib und Gefitinib in vielen verschiedenen Endpunktkategorien auf. In der Zusammenfassung wird eine Saldierung von Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gegenüber Nebenwirkungen durchgeführt. Eine validierte Methodik für eine solche Saldierung fehlt.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Mit Dacomitinib ist ein weiterer, wirksamer TKI für Patienten mit *EGFRmut+* NSCLC zugelassen. Basis ist die Zulassungsstudie ARCHER 1050 bei Patienten mit del19 oder L8585R.

Stärken von Dacomitinib sind:

- signifikante Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit im direkten Vergleich mit Gefitinib
- signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit im direkten Vergleich mit Gefitinib

Schwächen von Dacomitinib sind:

- hohe Rate belastender Nebenwirkungen
- schlechtere, gesundheitsbezogene Lebensqualität im direkten Vergleich mit Gefitinib

Defizite des Dossiers sind:

- fehlender Vergleich gegenüber Osimertinib und Afatinib
- fehlende Daten zu anderen genetischen Aberrationen als del19 und L8585R
- fehlende Aktualisierung der Daten (Datenschnitt vom Februar 2017)

Defizite des IQWiG-Berichts sind:

- Saldierung von Verlängerung der Überlebenszeit gegen Nebenwirkung ohne validierte Methodik

Dacomitinib erweitert das Portfolio der EGFR-TKI. Gegenüber Gefitinib werden die progressionsfreie und die Gesamtüberleben verlängert.

6. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: 10. Ausgabe 2015. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status 2018. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>

3. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, 2018, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
4. The Clinical Lung Cancer Genome Project (CLCGP) and Network Genomic Medicine (NGM): A genomics-based classification of human lung tumors. *Sci Transl Med* 30:209ra153, 2013. DOI: [10.1126/scitranslmed.3006802](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3006802)
5. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S et al.: Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 361:947-957, 2009. PMID: [19692680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19692680/)
6. Fukuoka M, Wu Y, Thongprasert S et al.: Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non–small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 29:2866-2874, 2011. DOI: [10.1200/JCO.2010.33.4235](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.4235)
7. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K et al.: Gefitinib or chemotherapy for non–small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 362:2380-2388, 2010. PMID: [20573926](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20573926/)
8. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y et al.: Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 11:121-128,2010. DOI:[10.1016/S1470-2045\(09\)70364-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70364-X)
9. Zhou C, Wu Y, Chen G et al.: Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 12:735-742, 2011. DOI: [10.1016/S1470-2045\(11\)70184-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70184-X)
10. Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al.: Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13: 239–246, 2012. DOI:[10.1016/S1470-2045\(11\)70393-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70393-X)
11. Sequist SV, Yang JC, Yamamoto N et al.: Phase III Study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR Mutations. *J Clin Oncol* 31:3327-3334, 2013. DOI: [10.1200/JCO.2012.44.2806](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.2806)
12. Wu Y, Zhou C, Hu CP et al.: Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:213-222, 2014. DOI:[10.1016/S1470-2045\(13\)70604-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70604-1)
13. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J et al.: Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 378:113-125, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1713137](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713137)
14. Wu Y, Cheng Y, Zhou X et al.: *Lancet Oncol* 18:1454-1466, 2017. 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. DOI:[10.1016/S1470-2045\(17\)30608-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30608-3)
15. Mok TS, Cheng Y, Zhou X 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* 36:2244-2250, 2018. DOI: [10.1200/JCO.2018.78.7994](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.7994)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Dr. Wilfried Eberhardt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen), Prof. Dr. Frank Griesinger (Cancer Center Oldenburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg), Prof. Dr. Rudolf-Maria Huber (Klinikum der Universität München, Sektion Pneumologie Innenstadt und Thorakale Onkologie, Lungentumorzentrum München, München), Prof. Dr. Martin Reck

(LungenClinic Grosshansdorf, Onkologischer Schwerpunkt, Großhansdorf), Dr. Martin Sebastian (Klinikum der J. W. Goethe-Universität Frankfurt, Medizinische Klinik II, Frankfurt), Prof. Dr. Cornelius F. Waller (Abteilung Hämatologie/Onkologie, Medizinische Universitätsklinik Freiburg) und Prof. Dr. Jürgen Wolf (Universitätsklinikum Köln, Klinik I für Innere Medizin, Centrum für Integrierte Onkologie (CIO) Köln Bonn) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

Für die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand

Für die Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO



Prof. Dr. med. R. M. Huber
Sprecher

Prof. Dr. med. Frank Griesinger
Stellvertretender Sprecher