



## (20951) VIZIMPRO, Pfizer AG

### Befristete Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. März 2020

#### 1 Zulassung Swissmedic

VIZIMPRO wurde von Swissmedic per 27. August 2019 mit folgender Indikation zugelassen:  
„VIZIMPRO ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Exon 19 Deletionen oder Exon 21 (L858R) Substitutionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) indiziert.“

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

**Studie 1a – ARCHER 1050:** „Wu, Yi-Long, 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." *The Lancet Oncology* 18.11 (2017): 1454-1466.“

**Studie 1b – (OS-Daten):** „Mok, Tony 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." *Journal of Clinical Oncology* 36.22 (2018): 2244-2250.“

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dacomitinib (VIZIMPRO; 2. Generation) wurden in einer multizentrischen, randomisierten, unverblindeten Phase-III-Studie (Studie 1: ARCHER 1050) an Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht für eine kurative Operation oder Strahlentherapie geeignetem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen untersucht, um die Überlegenheit von Dacomitinib gegenüber Gefitinib (IRESSA; 1. Generation) nachzuweisen (Superiority-Design). Die 452 Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf Dacomitinib (oral 45mg/Tag; n=227) oder Gefitinib (oral 250mg/Tag; n=225) randomisiert. Es bestand die Möglichkeit der Dosisreduktion bei Auftreten von UAW. Die Therapie wurde kontinuierlich täglich peroral bis zum Fortschreiten der Erkrankung, der Einleitung einer neuen Krebstherapie, nicht vertretbarer Toxizität, Non-Compliance, Widerruf der Einwilligungserklärung oder Tod verabreicht, je nachdem, was zuerst eintrat. Ein Cross-over war nicht möglich. Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung waren ethnische Zugehörigkeit (Japaner gegenüber Festlandchinesen gegenüber anderen Ostasiaten gegenüber Nicht-Ostasiaten gemäss Angaben des Patienten) und EGFR-Mutationsstatus (Exon-19-Deletion gegenüber der L858R-Mutation in Exon 21). Der EGFR-Mutationsstatus wurde mithilfe eines standardisierten handelsüblichen Testkits bestimmt.

Folgende Einschlusskriterien galten:

- ✓ Patienten ab 18 Jahren (Japan, Südkorea ≥ 20 Jahre).
- ✓ Histologisch oder zytopathologisch bestätigte neue Diagnose eines Stadium IIIB/IV oder wiederkehrenden NSCLC mit mindestens 1 EGFR-Mutation und mit mindestens einer vorab unbestrahlten und entsprechend RECIST messbaren Läsion.
- ✓ ECOG-Performance Status 0-1.

- ✓ Akzeptable Nieren- und Leberfunktion und hämatologische Werte.
- ✓ Verfügbarkeit von Tumorproben für Laborbestätigung der EGFR-Mutation.

Die Hauptausschlusskriterien waren das Vorhandensein von Hirn- oder leptomeningeale Metastasen, vorgängige systemische Krebstherapie gegen lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC oder vorgängige Behandlung mit einem EGFR-TKI oder TKI. Die demografischen Eigenschaften der Gesamtstudienpopulation lauteten wie folgt: 60% Frauen, medianes Alter bei der Aufnahme 62 Jahre, davon 10.8%  $\geq$  75 Jahre. 30% wiesen bei Studienbeginn einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Leistungsstatus (performance status, PS) von 0 und 70% von 1 auf. 59% hatten eine Exon-19-Deletion und 41% eine L858R-Mutation in Exon 21.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) gemäss unabhängiger zentraler radiologischer (Independent Radiology Central, IRC) Untersuchung in der ITT-Population. Beim primären Endpunkt PFS zeigte sich für Dacomitinib ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Gefitinib mit einem medianen PFS von 14.7 Monaten (95%-KI: 11.1, 16.6) gegenüber 9.2 Monaten (95%-KI: 9.1, 11.0) (HR 0.589; 95% CI: 0.469, 0.739; p-Wert:  $<0.0001$ ). Die Ergebnisse von Untergruppen-Analysen des PFS gemäss IRC-Beurteilung basierend auf Ausgangseigenschaften stimmten mit denjenigen der Primäranalyse von PFS überein. Die wichtigsten sekundären Endpunkte umfassten objektive Ansprechrates (objective response rate, ORR), Dauer des Ansprechens (duration of response, DoR) und Gesamtüberleben (overall survival, OS). Die ORR im Dacomitinib-Arm betrug 74.9% vs. 71.6% im Gefitinib-Arm und war somit vergleichbar. Laut vordefinierter Analysenhierarchie (PFS  $>$  ORR  $>$  OS; einseitiges Signifikanzniveau 0.025) kann der p-Wert für die ORR-Daten nicht als statistisch signifikant betrachtet werden. Die DoR mit Dacomitinib betrug 14.8 Monate (95%-KI: 12.0, 17.4) im Vergleich zu 8.3 Monaten (95%-KI: 7.4, 9.2) mit Gefitinib (HR 0.403; 95% CI 0.307, 0.529, p-Wert  $<0.0001$ ). Zum Zeitpunkt des Data-Cut off (29. Juli 2016; Studie 1a) waren noch keine OS-Daten vorhanden. Die Ergebnisse in Bezug auf das OS in der abschliessenden Analyse (Stichtag für das Ende der Datenerhebung 17. Februar 2017; Studie 1b), d.h. nachdem 48.7% (n=220) der Ereignisse aufgetreten waren, zeigten eine HR von 0.760 (95%-KI: 0.582; 0.993) und eine Verlängerung des medianen OS um 7.3 Monate (medianes OS: 34.1 Monate [95%-KI: 29.5; 37.7] bzw. 26.8 Monate [95 %-KI: 23.7; 32.1] im Dacomitinib- gegenüber dem Gefitinib-Arm). Aufgrund des hierarchischen Prüfansatzes (PFS  $>$  ORR  $>$  OS) wurde die Analyse jedoch mit der ORR beendet (gatekeeping procedure), da die statistische Signifikanz nicht erreicht wurde (s. oben). Aus diesem Grund konnte die statistische Signifikanz der OS-Verbesserung nicht formal beurteilt werden.

### **Sicherheit / Verträglichkeit**

In der Studie 1 war die Inzidenz unerwünschter Arzneimittelwirkungen unter Dacomitinib höher im Vergleich zu Gefitinib. Die häufigsten Nebenwirkungen bei Patienten, die Dacomitinib erhielten (Studie 1), waren Diarrhö (87%), Paronychie (62%), Dermatitis acneiform (49%) und Stomatitis (44%). Die häufigsten Grad 3 und 4- unerwünschten Ereignisse waren Dermatitis acneiform 14% (vs. 0% unter Gefitinib), Diarrhö 8% (vs. 1%) und erhöhte Alanin-Aminotransferasen 1% (vs. 8%). Die Häufigkeit der Grad 4- unerwünschten Ereignisse jeglicher Ursache war mit 2% in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Behandlungsbezogene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei 9% unter Dacomitinib und bei 4% unter Gefitinib beobachtet. Behandlungsbezogene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren beispielsweise gastrointestinale Beschwerden (4% unter Dacomitinib vs. 0% unter Gefitinib), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (1% vs. 0%), Atemwegs-Beschwerden (1% vs. 1%) u.a. Unter Dacomitinib wurden 2 behandlungsbezogene Todesfälle beobachtet (unbehandelte Diarrhö und unbehandelte Leberbeschwerden) vs. 1 Todesfall unter Gefitinib. Dosisreduktionen wurden bei 66% unter Dacomitinib und 8% unter Gefitinib durchgeführt. Nebenwirkungen, die zum endgültigen Absetzen führten, wurden bei 10% der mit Dacomitinib behandelten Patienten berichtet (vs. 7% unter Gefitinib). Die am häufigsten angegebenen Gründe für ein endgültiges Absetzen in Verbindung mit Nebenwirkungen bei Patienten unter Dacomitinib waren: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (n=7), gastrointestinale Beschwerden (n=4) und interstitielle Lungenerkrankung (n=3).

### **Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit**

Dacomitinib ist ein EGFR-TKI der 2. Generation. Die pivotale, randomisierte, unverblindete Phase-III-Studie (Studie 1a; ARCHER 1050) an Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen konnte im primären Endpunkt einen statistisch signifikanten Vorteil bezüglich des PFS von Dacomitinib vs. Gefitinib (EGFR-TKI der 1. Generation) zeigen. Das mediane PFS unter Dacomitinib betrug 14.7 Monate (95%-KI: 11.1, 16.6) gegenüber 9.2 Monaten (95%-KI: 9.1, 11.0) unter Gefitinib (HR 0.589; 95% CI: 0.469, 0.739; p-Wert: <0.0001). Die Abschlussanalyse (Studie 1b) zeigte zudem eine Verlängerung des medianen OS um 7.3 Monate (medianes OS: 34.1 Monate [95%-KI: 29.5; 37.7] bzw. 26.8 Monate [95 %-KI: 23.7; 32.1] im Dacomitinib- gegenüber dem Gefitinib-Arm). Aufgrund des hierarchischen Prüfansatzes (PFS > ORR > OS) wurde die Analyse jedoch mit der ORR beendet (gatekeeping procedure), da die statistische Signifikanz nicht erreicht wurde. Aufgrund dieser hierarchischen Testanlage haben die OS-Daten lediglich explorativen Charakter. In der Studie 1 war die Inzidenz unerwünschter Arzneimittelwirkungen unter Dacomitinib höher im Vergleich zu Gefitinib. Dacomitinib zeigt insgesamt eine erhöhte Toxizität. Swissmedic erachtet zudem eine erhöhte Mortalität unter Dacomitinib für Patienten ≥75 Jahre für nicht ausgeschlossen. Aus diesen Gründen sieht das BAG eine Befristung für VIZIMPRO von 2 Jahren vor.

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

#### **Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen**

Die empfohlene VIZIMPRO-Dosis beträgt einmal täglich 45 mg oral bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zum Eintreten einer inakzeptablen Toxizität. Abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit können Dosisanpassungen notwendig sein. Ist eine Dosisreduzierung notwendig, sollte die VIZIMPRO-Dosis in einem ersten Schritt auf täglich 30 mg und in einem zweiten Schritt auf täglich 15 mg reduziert werden. In der Fachinformation sind zudem Empfehlungen zu Dosisanpassungen und Verfahren für bestimmte unerwünschte Wirkungen aufgeführt.

#### **Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden**

##### **EMA Assessment report; Vizimpro (31. Januar 2019):**

*„In the overall population of first line NSCLC patients with either exon 19 deletions or exon 21 mutation (L858R), a median gain of 5.5 months PFS with dacomitinib compared to gefitinib outweighs the increase in diarrhoea and skin toxicities observed with dacomitinib as well as Grade 3 and serious adverse events. The delay in the tumour progression offered by dacomitinib is considered clinically meaningful. An increased survival has been observed although the data are considered exploratory. The outcomes from the pivotal trial are especially valuable as the comparator is one of the SoC (gefitinib) commonly used in the clinical practice. The safety profile of dacomitinib is inferior to the safety profile of gefitinib, which is reflected in the SmPC, it is however considered manageable.“*

##### **FDA Application Review Files; VIZIMPRO: Multi-Discipline Review (27. September 2018):**

*„In the opinion of the reviewers, the submitted evidence meets the statutory evidentiary standard for regular approval. The magnitude of the treatment effect on PFS in ARCHER 1050 is large and clinically meaningful and is consistent with a significant improvement in the treatment of an advanced NSCLC population with unmet medical need. While findings are not consistent with an improvement in OS for patients treated with dacomitinib compared to gefitinib, there is no suggestion of a detrimental effect of dacomitinib on OS. The overall safety profile of dacomitinib is acceptable relative to its demonstrated clinical benefit in patients with a life-threatening disease.“*

#### **Beurteilung ausländischer Institute**

##### **NICE: Dacomitinib for untreated EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: 14. August 2019:**

*„Dacomitinib is recommended, within its marketing authorisation, as an option for untreated locally advanced or metastatic epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC) in adults.“*

*„The clinical experts agreed that dacomitinib is an effective second-generation tyrosinkinase inhibitor and that people would welcome additional treatment options. However, they also highlighted that there is no evidence to support dacomitinib's use for patients with brain metastases because they were excluded from ARCHER 1050.“*

#### **Beschlussfassung des G-BA zu Dacomitinib (17. Oktober 2019):**

Der G-BA bestätigt die Ansicht des BAG, dass ein Zusatznutzen von Dacomitinib gegenüber Gefitinib (basierend auch der Studie ARCHER 1050: Dacomitinib vs. Gefitinib) nicht belegt sei.

#### **HAS Commission de la Transparence (23. Octobre 2019) :**

*„ASMR: Prenant en compte à la fois : la démonstration d'un gain absolu de 5,5 mois en termes de survie sans progression par rapport au géfitinib (IRESSA) dans une étude ouverte alors qu'une méthodologie en double-aveugle était réalisable, le surcroît de toxicité avec VIZIMPRO avec notamment une incidence des événements indésirables de grades  $\geq 3$  plus élevée avec VIZIMPRO (71,4%) qu'avec IRESSA (47,8%), l'absence de démonstration d'un gain en termes de survie globale et de qualité de vie, la commission de la Transparence considère que VIZIMPRO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR en première ligne. [...] Place dans la stratégie thérapeutique : En cas de CBNPC EGFR muté, une monothérapie par inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) anti EGFR (géfitinib IRESSA, erlotinib TARCEVA, afatinib GIOTRIF, dacomitinib VIZIMPRO) est préconisée en première ligne de traitement. Les données comparatives disponibles ne permettent de préciser la place de VIZIMPRO vis-à-vis des autres ITK disponibles. Le choix entre les inhibiteurs de tyrosine kinases doit prendre en compte à la fois les résultats d'efficacité et le profil de tolérance de chaque molécule.“*

#### **Medizinischer Bedarf**

Als Standard-of-Care wird das EGFR-mutierte NSCLC in der ersten Therapielinie laut Leitlinien mit einem EGFR-TKI, wie Gefitinib (IRESSA; 1. Generation), Erlotinib (TARCEVA; 1. Generation), Afatinib (GIOTRIF; 2. Generation) oder Osimertinib (TAGRISSO; 3. Generation) behandelt. Bei Patienten mit einem EGFR-mutierten NSCLC ist das PFS mit EGFR-TKI verlängert im Vergleich zu zytotoxischen systemischen Therapien; im Gesamtüberleben konnte bisher allerdings noch kein statistischer Unterschied festgestellt werden. EGFR-TKI der ersten Generation binden reversibel an seine Targets der HER-Familie. EGFR-TKI der zweiten Generation haben hingegen eine selektive und irreversible Bindung. Osimertinib, ein EGFR-TKI der dritten Generation, bindet ebenfalls selektiv und irreversibel, inhibiert daneben aber auch EGFR mit einer T790-Resistenzmutation. Die Mehrheit der Patienten entwickelt nach initialem Ansprechen auf TKI eine Resistenz, wobei eine T790M-Punktmutation bei etwa 50-65% der Patienten vorzufinden ist. Beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC besteht in der Erstlinie der therapeutische Bedarf einer spezifischen Therapie, die zu einer Verlängerung der Überlebenszeit führt, eine Krankheitsprogression hinauszögert und ein niedriges Nebenwirkungspotenzial aufweist.

#### **Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Der Stellenwert von Dacomitinib in der Erstlinientherapie beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC im Vergleich zu den anderen EGFR-TKI ist unklar. Im Vergleich zu Gefitinib ist das PFS zwar statistisch signifikant verlängert, das UAW-Profil von Dacomitinib ist aber deutlich schlechter. Es gibt bis anhin keine direkten Vergleichsdaten zu anderen EGFR-TKI wie Afatinib, Erlotinib oder Osimertinib.

#### **4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit**

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:  
*„Nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes. Vizimpro ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten < 75 Jahren mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) (Stadium IIIB und IV) mit aktivierenden Exon 19 Deletionen oder Exon*

21 (L858R) Substitutionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) indiziert. Patienten mit Hirn- oder leptomeningealen Metastasen sind von der Vergütung ausgeschlossen.“,

- Mit einer Befristung von 2 Jahren; die Dauer der Befristung ist dadurch begründet, dass der Stellenwert von Dacomitinib in der Erstlinientherapie beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC im Vergleich zu den anderen EGFR-TKI unklar ist. Im Vergleich zu Gefitinib ist das PFS zwar statistisch signifikant verlängert, das UAW-Profil von Dacomitinib ist aber deutlich schlechter. In der Studie 1 (ARCHER 1050) war die Inzidenz unerwünschter Arzneimittelwirkungen unter Dacomitinib höher im Vergleich zu Gefitinib.
- Mit folgender Auflage: Rechtzeitig vor Ablauf der Befristung muss die ZulassungsinhaberIn dem BAG ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von VIZIMPRO einreichen. Im Rahmen des Neuaufnahmegesuches in 2 Jahren werden die Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft. Der Fokus soll dabei auf allfällige neue Daten liegen, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von VIZIMPRO und den Vergleich mit anderen systemischen Arzneimitteln aufzeigen, sowie auf den «specific safety report» hinsichtlich geriatrischer Patienten.
- Zum Verfügungszeitpunkt lag das TQV Preis-Niveau für VIZIMPRO 45 mg, 30 Filmtabletten bei Fr. 2'537.10:

Arzneimittel	Wirkstoff	Packung	Empfohlene Dosierung laut Fachinformation	FAP [Fr.]	TTK [Fr.]	TTK unter Berücksichtigung der Dosisreduktion von TARCEVA [Fr.]
TARCEVA, 150mg, 30 Filmtabl.	Erlotinib	30 Stück	150 mg/d (21% der Patienten erfuhren in der Studie EURTAC eine Dosisreduktion aufgrund behandlungsbezogener UAW)	2'502.26	83.4087	80.6061
TARCEVA, 100mg, 30 Filmtabl.	Erlotinib	30 Stück		2'101.90	70.0633	
GIOTRIF, 40mg, 28 Filmtabl.	Afatinib	28 Stück	40 mg/d	2'478.94	88.5336	88.5336
TQV-Niveau Vizimpro, 45mg, 30 Filmtabl.	Dacomitinib	30 Stück	45 mg/d	2'537.10		84.5699

- Ohne Innovationszuschlag.
- Zum Verfügungszeitpunkt galt folgender von der ZulassungsinhaberIn eingereicherter Auslandpreisvergleich mit Datum vom 10. Februar 2020, Preisen aus 6 Referenzländern (A, D, DK, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.11/Euro, Fr. 1.27/GBP, Fr. 0.149/DKK und Fr. 0.1051/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Dosisstärken folgende Preise:

VIZIMPRO	APV (FAP) [Fr.]
45mg, 30 Filmtabletten	3'352.50
30mg, 30 Filmtabletten	3'352.50
15mg, 30 Filmtabletten	3'352.50

- Unter hälftiger Gewichtung von APV und TQV ergibt sich ein FAP für VIZIMPRO 45 mg, 30 Filmtabletten zu Fr. 2'944.80. Der von der ZulassungsinhaberIn selber beantragte FAP zu Fr. 2'656.01 (ergibt bezüglich den Tagestherapiekosten eine Preisparität zu GIOTRIF zu Fr. 88.53), welcher tiefer liegt als die hälftige Summe aus APV und TQV, wird demnach auch als wirtschaftlich erachtet.
- Im vorliegenden Fall sind die Preisrelationen in der therapeutischen Gruppe teilweise «Flat Pricing» (unabhängig von der Dosierung einheitliche Therapiekosten pro Tag). Für die verschiedenen Dosisstärken resultiert somit eine Preisberechnung «Flat Pricing» zu folgenden Preisen:

	FAP	PP
45mg, 30 Filmtabletten	2'656.01	2'968.4
30mg, 30 Filmtabletten	2'656.01	2'968.4
15mg, 30 Filmtabletten	2'656.01	2'968.4

## 5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 28. Februar 2022.