

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Amivantamab (Rybrevant[®])

Janssen-Cilag GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.01.2022

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 1 Modul 1 – allgemeine Informationen..... | 6 |
| 1.1 Administrative Informationen | 7 |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 8 |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels..... | 11 |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie | 12 |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen | 15 |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht | 21 |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung..... | 26 |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 28 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen | 7 |
| Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels | 7 |
| Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 8 |
| Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 11 |
| Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 11 |
| Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 12 |
| Tabelle 1-7: Ergebnisse auf Endpunktebene der Mortalität, Morbidität, patientenberichteter Endpunkte und Verträglichkeit..... | 16 |
| Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet) | 18 |
| Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) | 24 |
| Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet) | 25 |
| Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) | 26 |
| Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) | 27 |
| Tabelle 1-13: Empfohlene Dosis von Rybrevant® | 29 |
| Tabelle 1-14: Dosierungsschema für Rybrevant® | 29 |
| Tabelle 1-15: Empfohlene Dosisänderungen bei Nebenwirkungen..... | 29 |

Abbildungsverzeichnis

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| BSC | Best Supportive Care |
| CRISP | Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group Status |
| EGFR | Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor) |
| EMA | European Medicines Agency |
| EQ-5D | European Quality of Life-5 Dimension |
| Exon-20-ins | aktivierende Exon-20-Insertionsmutationen |
| FDA | Food and Drug Administration |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| HR | Hazard Ratio |
| IgG1 | Immunglobulin G1 |
| INV | berichtet durch Prüfarzte |
| IRR | Infusionsbedingte Reaktionen |
| NGM | Netzwerk Genomische Medizin |
| NSCLC | Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) |
| NSCLC-SAQ | Non-Small Cell Lung Cancer Symptom. Assessment Questionnaire |
| OR | Odds Ratio |
| ORR | Overall Response Rate |
| OS | Overall Survival |
| PFS | Progressionsfreies Überleben |
| PGIC | Patient Global Impression of Change |
| PGIS | Patient Global Impression of Severity |
| PSM ATT | Propensity Score Matching Average |
| PT | Preferred Terms |
| SCLC | Small Cell Lung Cancer |
| TKI | Tyrosinkinase-Inhibitoren |
| VAS | Visuelle Analogskala |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--------------------------------|
| zVT | zweckmäßige Vergleichstherapie |

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

| | |
|--|---|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | Janssen-Cilag GmbH |
| Anschrift: | Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss Deutschland |

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

| | |
|--|--|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | Janssen-Cilag International NV |
| Anschrift: | Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgien |

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|--|---|
| Wirkstoff: | Amivantamab |
| Handelsname: | Rybrevant® 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung |
| ATC-Code: | L01FX18 |
| Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer | 49820 |
| Pharmazentralnummer (PZN) | 17505392 |
| ICD-10-GM-Code | ICD-10 C33-C34 |
| Alpha-ID | <p>Begriffe nicht ausschließlich für die Erkrankung "NSCLC mit EGFR Exon-20-Insertionsmutation" zutreffend; hier aufgeführt, weil diese Alpha-IDs dem spezifischen ICD-10-GM-Code für die Neuerkrankung mit Lungenkarzinom (ICD-10 C33-C34) zugeordnet sind.</p> <ul style="list-style-type: none"> • I102593 Bösartige Neubildung einer Bronchiole • I102594 Bronchiogene bösartige Neubildung • I102595 Bösartige Neubildung eines Bronchus • I104492 Tracheobronchiale bösartige Neubildung • I104855 Subpleurale bösartige Neubildung • I104907 Pulmonale bösartige Neubildung • I10574 Bösartige Neubildung der Lingula pulmonis sinistri • I105742 Bösartige Neubildung des Lobus superior pulmonis • I105743 Bösartige Neubildung des Lobus venae azygos • I105744 Bösartige Neubildung des Lobus lingualis pulmonis • I105745 Bösartige Neubildung des Lobus medius pulmonis • I105746 Bösartige Neubildung des Lobus inferior pulmonis • I105747 Bösartige Neubildung der Lunge • I106680 Bösartige Neubildung des Hilus pulmonis • I106984 Bösartige Neubildung des Bronchialknorpels • I109558 Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • I110813 Plattenepithelkarzinom der Bronchien • I111139 Bronchuskarzinom • I111154 Karzinom des Lungenoberlappens • I111155 Karzinom des Oberlappenbronchus • I116362 Bronchialkarzinom des Hauptbronchus • I116363 Bronchialkarzinom des Mittellappens • I11639 Schleimbildender karzinoider Tumor der Lunge • I116392 Mehrere Teilbereiche überlappendes Bronchialkarzinom • I11642 Narbenkarzinom der Lunge • I116422 Teerkrebs der Lunge • I116690 NSCLC [Non-small cell lung cancer] • I11669 SCLC [Small cell lung cancer] • I116692 Kleinzelliges Lungenkarzinom • I116693 Nicht kleinzelliges Lungenkarzinom • I129370 Neuroendokriner Lungentumor • I131367 Bronchialer neuroendokriner Tumor • I16099 Alveolarzellkarzinom • I16100 Multiple primäre Alveolarzelltumore • I1610 Zylinderkarzinom der Lunge • I1781 Plattenepithelkarzinom der Lunge • I17812 Adenokarzinom der Lunge • I17813 Lungenkrebs • I22628 Bronchialkarzinom • I22629 Kleinzelliges Bronchialkarzinom • I22630 Bronchuskrebs • I2263 Kleinzelliges Plattenepithelkarzinom des Bronchus • I24288 Lungenkarzinom • I24593 Bösartige Neubildung des Hauptbronchus • I24594 Krebs des Hauptbronchus • I24595 Karzinom des Hauptbronchus • I25479 Bronchialkarzinom des Unterlappens • I25480 Bronchialkarzinom des Oberlappens • I30009 Lungenkarzinom des Oberlappens • I30010 Pancoast-Tumor • I3001 Bösartige Neubildung des Lungenoberlappens • I30012 Lungenkrebs des Oberlappens • I30013 Bösartige Neubildung des Lungenmittellappens • I30014 Lungenkrebs des Mittellappens • I30015 Lungenkarzinom des Mittellappens • I30019 Bösartige Neubildung des Lungenunterlappens • I30020 Lungenkrebs des Unterlappens • I3002 Lungenkarzinom des Unterlappens • I30022 Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge, mehrere Teilbereiche überlappend |
|--|---|

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none">• I30023 Bronchiolo-alveoläres Adenokarzinom• I30024 Malignom der Bronchien und der Lunge• I30025 Bronchoalveoläres Adenokarzinom• I67012 Bronchioläres Adenokarzinom• I67014 Alveoläres Adenokarzinom• I7425 Alveoläres Karzinom• I74254 Bronchioläres Karzinom• I74342 Bronchiolo-alveoläres Karzinom• I74656 Oat-cell-Karzinom• I74815 Haferkorn-Karzinom• I74816 Haferzell-Karzinom• I81923 Pancoast-Syndrom• I84703 Bösartige Neubildung der Carina tracheae• I84952 Bösartige Neubildung des Lungenhilus |
|--|---|

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier ^a |
|--|--|-----------------------------------|
| Rybrevant [®] als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung cancer</i> , NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie. | Decision Date: 09.12.2021 Notification date: 10.12.2021 | A |
| a: EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor), NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) | | |

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|--|-------------------------------|
| Keine weiteren in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | - |

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b |
|---|--|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Therapie | Teilanwendungsgebiet A.1 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Therapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist: - <u>Docetaxel</u> <i>oder</i> - <u>Docetaxel in Kombination mit Nintedanib</u> <i>oder</i> - <u>Pemetrexed</u> |
| | | Teilanwendungsgebiet A.2 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Therapie, für die <u>keine</u> weitere Chemotherapie angezeigt ist: - Best Supportive Care |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. Abkürzungen: EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor), NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet A

Für das Anwendungsgebiet A sind gemäß dem Zulassungstext vom Amivantamab (Notification date: 10.12.2021) zwei getrennte Teilanwendungsgebiete A.1 und A.2 zu betrachten.

Die Janssen-Cilag GmbH stellte am 17. Januar 2020 eine Beratungsanfrage beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für Amivantamab (Rybrevant[®]) Monotherapie, zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC mit EGFR Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Therapie (Beratungsanforderung 2020-B-013). Am **26. März 2020 fand das dazugehörige Beratungsgespräch** zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie beim G-BA statt. In dieser Beratung wurden für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist (**Teilanwendungsgebiet A.1**), als zVT die folgenden drei Therapieoptionen mit einer „oder-Verknüpfung“ definiert:

- Docetaxel *oder*
- Docetaxel in Kombination mit Nintedanib *oder*
- Pemetrexed

In der gleichen Beratung wurde für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist (**Teilanwendungsgebiet A.2**), die folgende zVT definiert:

- Best Supportive Care

In einer weiteren gestellten Beratungsanfrage vom 02. Oktober 2020 und dem darauffolgenden **Beratungsgespräch vom 10. Dezember 2020** stellte die Janssen-Cilag GmbH erneut die Frage nach der zVT und führte auf, dass sich zu Patienten in dem geplanten Anwendungsgebiet keine klare Handlungsempfehlung für eine zielgerichtete Therapieentscheidung ableiten lässt und demnach die entsprechende zVT eine „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ darstellt. Hier sprach sich der G-BA gegen die zVT „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ aus und definierte erneut, dass für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist, die genannte zVT aus dem ersten Beratungsgespräch (Docetaxel *oder* Docetaxel in Kombination mit Nintedanib *oder* Pemetrexed) gilt. Für Patienten in dem geplanten Anwendungsgebiet, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist, stellt Best-Supportive-Care (BSC) die zVT für Amivantamab in der Monotherapie dar.

In derselben Beratung erfragte die Janssen-Cilag GmbH die Bedeutung der „oder-Verknüpfung“. Die Geschäftsstelle des G-BA führte daraufhin aus, dass der Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden kann sowie auch der Vergleich gegenüber den drei Komparatoren im Sinne eines Multikomparator-Vergleiches durchgeführt werden kann.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Anwendungsgebiet A

Teilanwendungsgebiet A.1

Die Aussagen zum medizinischen Zusatznutzen von Amivantamab im Vergleich zur zVT werden im Teilanwendungsgebiet A.1 aus den Ergebnissen der nicht-vergleichenden, Open-Label, Phase-1-Studie CHRYSALIS sowie den gepoolten Daten aus dem CRISP-Register und der Forschungsplattform NGM abgeleitet.

Die nachfolgende Tabelle 1-7 fasst die Ergebnisse der vergleichenden Analysen von Amivantamab gegenüber der zVT für die patientenrelevanten Endpunkte in den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit zusammen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Ergebnisse auf Endpunktebene der Mortalität, Morbidität, patientenberichteter Endpunkte und Verträglichkeit

| Endpunkt | Amivantamab (CHRYSALIS) vs. Docetaxel, Docetaxel + Nintedanib, Pemetrexed (Gepoolt CRISP/NGM Hauptanalyseset) ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis Anteil an Ereignissen |
|---|---|
| Mortalität | |
| Gesamtüberleben | <p>15,93 Monate mittlere Beobachtungszeit (14,72 Monate Median) vs. 11,82 Monate mittlere Beobachtungszeit</p> <p>Naiv HR: 0,36; 95%-KI [0,22; 0,58]; p<0,0001 22,77 vs. 12,35 Monate 35,1% vs. 73,5% Ereignisse</p> <p>PSM ATT HR: 0,43; 95%-KI [0,25; 0,74]; p=0,0022</p> <p>Multivariable Regression HR: 0,39; 95%-KI [0,22; 0,70]; p=0,0014</p> |
| Morbidität | |
| Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie | <p>15,93 Monate mittlere Beobachtungszeit (14,72 Monate Median) vs. 11,82 Monate mittlere Beobachtungszeit</p> <p>Naiv HR: 0,39; 95%-KI [0,25; 0,63]; p<0,0001 12,42 vs. 5,36 Monate 57% vs. 82,4% Ereignisse</p> <p>PSM ATT HR: 0,48; 95%-KI [0,29; 0,81]; p=0,0058</p> <p>Multivariable Regression HR: 0,39; 95%-KI [0,24; 0,61]; p<0,0001</p> |
| Allgemeine Ansprechrates (INV) | <p>15,93 Monate mittlere Beobachtungszeit (14,72 Monate Median) vs. 11,82 Monate mittlere Beobachtungszeit</p> <p>Naiv OR: 2,92; 95%-KI [0,93; 9,11]; p=0,0576 36,8% vs. 16,7% Ereignisse</p> <p>PSM ATT OR: 2,44; 95%-KI [1,21; 4,91]; p=0,0126</p> |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| | |
|---|--|
| | <p style="text-align: center;">Multivariable Regression OR: 2,65; 95%-KI [0,81; 8,68]; p=0,1081</p> |
| Progressionsfreies Überleben (INV) | <p style="text-align: center;">15,93 Monate mittlere Beobachtungszeit (14,72 Monate Median) vs. 11,82 Monate mittlere Beobachtungszeit</p> <p style="text-align: center;">Naiv HR: 0,47; 95%-KI [0,32; 0,70]; p=0,0001 6,93 vs. 4,96 Monate 71,1% vs. 73,5% Ereignisse</p> <p style="text-align: center;">PSM ATT HR: 0,55; 95%-KI [0,37; 0,82]; p=0,0031</p> <p style="text-align: center;">Multivariable Regression HR: 0,49; 95%-KI [0,33; 0,71]; p=0,0002</p> |
| Endpunkt | Amivantamab (CHRYSALIS) |
| Morbidität | |
| Patientenberichtete Endpunkte: EQ-5D VAS | Für die patientenberichteten Endpunkte zeigt sich eine Erhaltung eines stabilen Gesundheitszustandes unter der Behandlung von Amivantamab. |
| Patientenberichtete Endpunkte: Patient Global Impression of Severity (PGIS) | |
| Patientenberichtete Endpunkte: Patient Global Impression of Change (PGIC) | |
| Patientenberichtete Endpunkte: NSCLC-SAQ | |
| Endpunkt | Amivantamab (CHRYSALIS) vs. Nebenwirkungsprofil von Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed, basierend auf publizierten Daten, die mittels einer SLR in einem erweiterten Anwendungsgebiet identifiziert wurden |
| Sicherheit und Verträglichkeit | |
| Sicherheit und Verträglichkeit | <p>In der Gesamtschau der Gesamtraten der Verträglichkeit ergibt sich in den jeweiligen Vergleichen lediglich für die <i>Jeglichen unerwünschten Ereignisse</i> ein numerischer Nachteil der Anteile zuungunsten von Amivantamab. Dies kann auf die längere Beobachtungsdauer in der Studie CHRYSALIS zurückgeführt werden und spiegelt sich nicht in den anderen Gesamtraten der Verträglichkeit wider. In allen anderen Gesamtraten weist Amivantamab ähnliche oder niedrigere Häufigkeiten an unerwünschten Ereignissen auf.</p> <p>Auf Ebene der PT im Rahmen des Vergleiches der <i>Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse</i> treten unter der Behandlung mit Amivantamab keine PT auf, welche</p> |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| | |
|---|---|
| | mindestens 5% betragen. Demgegenüber traten in den jeweiligen identifizierten Studien zu Docetaxel und Pemetrexed jeweils <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> in mehreren PT mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ auf. Hervorzuheben ist, dass diese PT in der Studie CHRYSALIS nicht oder nicht in diesem Ausmaß beobachtet werden. |
| <p>a: Der Multikomparatorvergleich enthält alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed im CRISP-Register und der NGM Forschungsplattform in den in Modul 4 Abschnitt 4.3.2.3.2.1.4 beschriebenen Zeiträumen.</p> <p>Abkürzungen: CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, HR: Hazard Ratio, INV: berichtet durch Prüffärzte, KI: Konfidenzintervall, NGM: Netzwerk Genomische Medizin, OR: Odds Ratio, PSM ATT: Propensity Score Matching Average</p> | |

Teilanwendungsgebiet A.2

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Amivantamab gegenüber der zVT liegen keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b |
|------------------------|--|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A.1 | Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Therapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist | ja |
| A.2 | Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Therapie, für die <u>keine</u> weitere Chemotherapie angezeigt ist | nein |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.
Abkürzungen: EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor), NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Das Anwendungsgebiet ist vor dem Hintergrund der Schwere der vorliegenden Erkrankung, der kleinen betroffenen Patientenpopulation sowie der Erkrankungssituation durch ein Fehlen von wirksamen Therapieoptionen insbesondere bezüglich einer Verlängerung des Gesamtüberlebens gekennzeichnet. Eine solche Situation kann es sowohl in der Zulassung als auch in einer Nutzenbewertung erforderlich machen, das therapeutische Potenzial auf Basis eines Evidenzkörpers zu bewerten, welcher nicht dem Evidenzlevel Ib entspricht, um so – im Fall einer positiven Bewertung – einen schnellen Patientenzugang ermöglichen zu können. Eine solche Situation liegt, wie auch im Zulassungsverfahren von Amivantamab von der EMA gewürdigt, im gegenständlichen Fall vor.

Für die Nutzenkategorie Mortalität demonstriert die vorliegende Evidenz zum Endpunkt *Gesamtüberleben* in den vergleichenden Analysen, dass Patienten unter Amivantamab im Vergleich zur zVT im Median zehn Monate später versterben und damit von einem längeren Gesamtüberleben profitieren können. Insgesamt ergibt sich damit für Patienten, die mit Amivantamab behandelt werden, eine 64%-ige Reduktion des Risikos zu versterben. Der Effekt ist robust, konsistent und statistisch signifikant über verschiedene Sensitivitätsanalysen, so dass davon auszugehen ist, dass er nicht allein durch Störgrößen verursacht sein kann. In der Nutzenkategorie **Mortalität ergibt sich daher ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren, durch eine moderate Lebensverlängerung mindestens beträchtlichen Zusatznutzen.**

In der Nutzenkategorie Morbidität liefern die vergleichenden Analysen zu den klinisch relevanten Endpunkten *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie, Allgemeine Ansprechrate* und *Progressionsfreies Überleben* unterstützende Evidenz zum eindeutigen Überlebensvorteil der Endpunktkategorie Mortalität. Unter der Gabe von Amivantamab wird sowohl die Progression der Erkrankung als auch das Einleiten einer Folgetherapie signifikant verzögert. In der Studie CHRYSALIS zeigt sich unter Therapie mit Amivantamab ein stabiler Verlauf bei den patientenberichteten Endpunkten.

In der Nutzenkategorie Verträglichkeit werden die Ergebnisse des Literaturvergleichs für die Nutzenbewertung herangezogen. Aus den Ergebnissen des deskriptiven Vergleichs zwischen den Sicherheits- und Verträglichkeitsprofilen von Amivantamab und den Therapieoptionen der zVT lässt sich nicht ableiten, dass mit der Behandlung von Amivantamab ein nachteiliges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil im Vergleich zur Therapie mit der zVT verbunden ist.

Trotz der Limitationen der durchgeführten Vergleiche kann in der Gesamtschau davon ausgegangen werden, dass der Nutzen von Amivantamab für Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC EGFR Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Therapie gegenüber einem potenziellen Schaden eindeutig überwiegt. Insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere der vorliegenden Erkrankung, der kleinen

betroffenen Patientenpopulation sowie einer Erkrankungssituation, welche aufgrund von fehlenden wirksamen, sicheren und zielgerichteten Therapieoptionen einen unabdingbaren medizinischen Bedarf aufweist, ist der beobachtete Überlebensvorteil von im Median zehn Monaten als bedeutsam einzustufen. Es zeigt sich eine bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapielevanten Nutzens für eine wirksame Behandlung. Daraus lässt sich **insgesamt ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen** ableiten.

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

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

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

Anwendungsgebiet A

Teilanwendungsgebiet A.1

Für die Behandlung mit Amivantamab kommen alle erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist, als Zielpopulation in Betracht.

Teilanwendungsgebiet A.2

Für die Behandlung mit Amivantamab kommen alle erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist, als Zielpopulation in Betracht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die Patienten mit einem fortgeschrittenem NSCLC nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) haben einen hohen medizinischen Bedarf an einer zugelassenen, wirksamen, die Lebensqualität verbessernden, verträglichen Therapie, da zur Behandlung bisher keine zielgerichtete medikamentöse Therapie zugelassen ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Therapieziele und therapeutischer Bedarf bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-20-Insertionen (Exon-20-ins)*

Patienten mit einem NSCLC im fortgeschrittenen Stadium befinden sich nicht in einem kurativen, sondern in einem palliativen Therapiestadium ihrer Erkrankung. Die mediane Überlebenszeit liegt bei 8-18 Monaten und ist im Vergleich zu anderen metastasierten Krebserkrankungen deutlich verkürzt.

Die EGFR Exon-20-ins gehört zu den sogenannten „Uncommon Mutations“ des fortgeschrittenen NSCLC. Auch wenn die klinischen Charakteristika von Patienten mit EGFR Exon-20-ins ähnlich zu denen von Patienten mit anderen EGFR-Mutationen sind, ist ihre Prognose, insbesondere in Hinsicht auf das Gesamtüberleben, schlechter. Es zeigt sich außerdem ein geringeres Ansprechen und ein kürzeres Progressionsfreies Überleben im Vergleich zu Patienten mit klassischen EGFR-Mutationen („Common Mutations“).

Das oberste Therapieziel im fortgeschrittenen Stadium des NSCLC ist die Verlängerung der Überlebensdauer sowie der Erhalt der Lebensqualität durch eine Kontrolle der tumorassoziierten Krankheitssymptomatik. Ein Ansprechen des Primärtumors und der Metastasen auf eine Therapie ist essenziell, um die Krankheit zu kontrollieren. Für die Erhaltung der Lebensqualität ist die Verträglichkeit der Therapien von besonderer Bedeutung für die Patienten.

Therapieoptionen

In der deutschen S3-Leitlinie wird empfohlen, die Patienten mit einer EGFR Exon-20-ins wie EGFR-Wildtyp-Patienten mit einer ungerichteten, systemischen Therapie zu behandeln. Weder für die erste noch für nachfolgende Linien der Patienten mit EGFR Exon-20-ins gibt es in Deutschland zugelassene zielgerichtete Therapien.

In der ersten Behandlungslinie werden die Patienten mit einer EGFR Exon-20-ins in der Regel mit einer platinbasierten Chemotherapie behandelt. Nach Versagen dieser Therapie stehen den Patienten weiterhin lediglich zugelassene Therapien mit breit gefassten Anwendungsgebieten zur Verfügung, die nicht zu einer wirksamen Inaktivierung des mutierten EGFR-Gens führen. Die ab der zweiten Linie empfohlenen Chemotherapien wie Docetaxel oder andere Zytostatika wie Pemetrexed gehen mit starken Nebenwirkungen einher. Die Empfehlung für diese Zweitlinientherapie beruht auf der nachgewiesenen Wirksamkeit für das fortgeschrittene NSCLC. Spezifisch für den Einsatz bei Patienten mit EGFR Exon-20-ins ist die Wirkung schlechter als bei Patienten ohne diese Mutation bzw. liegen teilweise keine Daten vor. Alternativ wird, insbesondere bei Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand, die Behandlung mit BSC empfohlen.

Wirksamkeit bestehender Therapieoptionen

In forschungsbezogenen Daten aus der Versorgungsrealität ist zu sehen, dass ein heterogenes Behandlungsbild vorliegt, wobei die Prognose zum Gesamtüberleben, zum Ansprechen auf Therapien und zum Progressionsfreien Überleben bei Patienten mit NSCLC EGFR Exon-20-ins

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

insgesamt schlecht ist. Diese weisen eine vergleichbare Prognose mit Patienten, die dem EGFR-Wildtyp unterliegen, auf, haben jedoch eine schlechtere Prognose als Betroffene mit gewöhnlichen EGFR-Mutationen. Aus den Erkenntnissen geht deutlich die unzureichende Wirksamkeit der bestehenden Behandlungsoptionen mit klassischen TKIs sowie weiteren verfügbaren Therapieoptionen hervor.

Trotz der anderweitigen Empfehlung werden in Hinblick auf die Nebenwirkungsprofile und den Mangel an Alternativen unterschiedliche Therapieansätze bei Patienten mit Exon-20-ins nach Versagen einer platinhaltigen Therapie angewendet. Neben der eingeschränkten Wirksamkeit liegt teilweise auch eine unzureichende bis keine wissenschaftliche Evidenz vor.

Zusammenfassend stehen für die Behandlung der Patienten mit Exon-20-ins nach der Behandlung und dem Versagen einer platinbasierten Therapie keine zielgerichteten Therapien zur Verfügung, die zu einer Verlängerung der Überlebenszeit führen und die Lebensqualität der Patienten dabei nicht erheblich durch Nebenwirkungen einschränken. Ihre schlechte Prognose unterstützt die Notwendigkeit des medizinischen Fortschritts für diese seltene Mutation. Diese Patienten haben einen hohen, derzeit ungedeckten Bedarf an eine wirksame, gut verträgliche und zielgerichtete Therapieoption. Die Therapieentscheidung wird dem Arzt erschwert, da ihm eine Auswahl an verschiedenen Therapiemöglichkeiten zur Verfügung steht, von denen keine spezifisch nachweislich die Behandlungsziele der Patienten mit einer EGFR Exon-20-ins erfüllen kann. Die unzureichende Evidenzlage führt daher zu einer hohen Unsicherheit für die therapeutische Entscheidung.

Deckung des medizinischen Bedarfs im NSCLC durch Amivantamab

Für diese Patienten besteht eine Therapielücke innerhalb der Versorgung. Das primäre Therapieziel ist die Verlängerung des Gesamtüberlebens bei möglichst hoher Lebensqualität. Ein Ansprechen des Primärtumors und der Metastasen auf eine Therapie ist essenziell, um die Erkrankung zu kontrollieren. Gleichzeitig ist es für Patienten gerade im palliativen Erkrankungsstadium wichtig, dass Therapien akzeptable Nebenwirkungsprofile aufweisen. Deren Schaden in Form von unerwünschten Ereignissen soll dabei nicht den Nutzen durch die zielgerichtete Adressierung des Tumors sowie seinen Metastasen überwiegen.

Amivantamab ist die erste zugelassene, aktive, zielgerichtete und wirksame Therapie, auf die Patienten mit einem NSCLC EGFR Exon-20-ins nachweislich ansprechen. Diese Erkenntnisse beruhen auf der einarmigen, pivotalen, Phase-1-Studie CHRYSALIS, deren überzeugende Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Amivantamab aufgrund des hohen ungedeckten medizinischen Bedarfes dieser Patientenpopulation zu einer Zulassung durch internationale Zulassungsbehörden wie der Food and Drug Administration (FDA) und der European Medicines Agency (EMA) geführt haben, um einen schnellen Patientenzugang sicherzustellen.

Amivantamab hemmt als monoklonaler bi-spezifischer Antikörper gezielt EGFR- sowie MET-Rezeptoren auf den Lungentumorzellen (vergleiche Modul 2). Amivantamab ist in der Lage, einen entscheidenden Beitrag zur aktuellen Versorgungssituation von Patienten mit einer NSCLC EGFR Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie zu leisten und zum

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

verbesserten Therapieerfolg bei der Behandlung der betroffenen Patienten beizutragen. Für die in diesem Nutzendossier adressierte Zielpopulation liefert Amivantamab erstmalig eine zielgerichtete Therapieoption und eröffnet sowohl Behandlern und als auch Patienten die Möglichkeit, durch eine weitere Antitumorthérapie zusätzliche Lebensmonate in einer Erkrankungssituation mit eingeschränkter Lebenserwartung zu gewinnen. Für Patienten mit NSCLC EGFR Exon-20-ins, deren Krankheit im Allgemeinen nicht gut auf Chemotherapien und TKI anspricht, mit denen andere EGFR-Mutationen behandelt werden, sind neue Behandlungsmöglichkeiten erforderlich. Amivantamab hat das Potenzial, diesem dringenden ungedeckten Bedarf entgegenzuwirken, die Versorgungslücke zu schließen und den Patienten einen wichtigen klinischen Nutzen zu bringen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|------------------------|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A.1 | Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Therapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist | 15 (8-22) |
| A.2 | Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Therapie, für die <u>keine</u> weitere Chemotherapie angezeigt ist | 2 (1-4) |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Abkürzungen: EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor), NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|------------------------|--|--|--------------------------------------|---------------------------------|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A.1 | Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Therapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist | Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung cancer</i> , NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist | nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen | 15 (8-22) |
| A.2 | Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Therapie, für die <u>keine</u> weitere Chemotherapie angezeigt ist | Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung cancer</i> , NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie, für die <u>keine</u> weitere Chemotherapie angezeigt ist | kein Beleg für einen Zusatznutzen | 2 (1-4) |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 Abkürzungen: EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor),
 NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|------------------------|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A.1 | Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Therapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist | 137.813,26 € |
| A.2 | Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Therapie, für die <u>keine</u> weitere Chemotherapie angezeigt ist | |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 Abkürzungen: EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor), Exon-20-ins: aktivierende Exon-20-Insertionsmutationen, NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|------------------------|--|---|--|--|
| Kodierung ^a | Kurz-bezeichnung | | | |
| A.1 | Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Therapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist | Docetaxel | Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung cancer</i> , NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist | 20.288,82 € |
| | | Docetaxel+Nintedanib | | 51.568,82 € |
| | | Pemetrexed | | 10.386,32 € |
| A.2 | Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Therapie, für die <u>keine</u> weitere Chemotherapie angezeigt ist | BSC | Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung cancer</i> , NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie, für die <u>keine</u> weitere Chemotherapie angezeigt ist | Patientenindividuell unterschiedlich |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
BSC: Best Supportive Care, EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor), Exon-20-ins: aktivierende Exon-20-Insertionsmutationen, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Janssen-Cilag International NV ist als Zulassungsinhaber verantwortlich für ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem einschließlich der Anpassungen des Risk Management-Plans und dessen Umsetzung. Die Fachinformationsangaben sind bei der Verordnung und Anwendung des Arzneimittels Rybrevant[®] zu berücksichtigen.

Indikationen NSCLC EGFR Exon-20-ins

Rybrevant[®] ist indiziert:

- zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie.

Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Behandlung mit Rybrevant[®] soll von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln eingeleitet und überwacht werden. Rybrevant[®] soll von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden, das Zugang zu angemessener medizinischer Ausrüstung und Unterstützung hat, um im Falle des Auftretens infusionsbedingter Reaktionen (IRRs) handeln zu können.

Vor Beginn einer Therapie mit Rybrevant[®] muss der positive EGFR Exon-20-Insertionsmutationsstatus mit einer validierten Testmethode nachgewiesen werden.

Dosierung

Um das Risiko des Auftretens von IRRs unter Rybrevant[®] zu reduzieren, soll Prämedikation verabreicht werden (siehe unten „Dosisänderungen“ und „Empfohlene Begleitmedikation“). Die empfohlene Dosis Rybrevant[®] ist in Tabelle 1-13 angegeben, das Dosierungsschema ist in Tabelle 1-14 aufgeführt (siehe unten „Infusionsgeschwindigkeiten“).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Empfohlene Dosis von Rybrevant®

| Körpergewicht des Patienten (Ausgangswert*) | Empfohlene Dosis | Anzahl der Durchstechflaschen |
|--|------------------|----------------------------------|
| Unter 80 kg | 1.050 mg | 3 |
| 80 kg oder mehr | 1.400 mg | 4 |
| * Bei Änderung des Körpergewichts während der Therapie ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. | | |

Tabelle 1-14: Dosierungsschema für Rybrevant®

| Wochen | Schema |
|----------------|-------------------------------------|
| Wochen 1 bis 4 | Wöchentlich (insgesamt 4 Dosen) |
| Ab Woche 5 | Alle 2 Wochen, beginnend in Woche 5 |

Dauer der Behandlung

Es wird empfohlen, die Behandlung der Patienten mit Rybrevant® bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Eintreten inakzeptabler Toxizität fortzuführen.

Ausgelassene Dosis

Wurde eine geplante Dosis versäumt, soll die Dosis so bald wie möglich gegeben und das Dosierungsschema unter Beibehaltung des Behandlungsintervalls entsprechend angepasst werden.

Dosisänderungen

Bei Nebenwirkungen von Grad 3 oder 4 ist die Anwendung so lange zu unterbrechen, bis die Nebenwirkung auf Grad ≤ 1 oder Ausgangszustand abklingt. Bei einer Unterbrechung von 7 Tagen oder weniger ist die Anwendung mit der bisherigen Dosis fortzusetzen. Dauert eine Unterbrechung länger als 7 Tage, wird empfohlen, mit einer reduzierten Dosis gemäß Tabelle 1-15 wieder zu beginnen. Siehe auch spezifische Dosisänderungen für spezifische Nebenwirkungen unter Tabelle 1-15.

Tabelle 1-15: Empfohlene Dosisänderungen bei Nebenwirkungen

| Körpergewicht (Ausgangswert) | Anfangsdosis | 1. Dosisänderung | 2. Dosisänderung | 3. Dosisänderung |
|---------------------------------|--------------|------------------|------------------|---------------------|
| Unter 80 kg | 1.050 mg | 700 mg | 350 mg | Rybrevant® absetzen |
| 80 kg oder mehr | 1.400 mg | 1.050 mg | 700 mg | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen*

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Die renale Ausscheidung sowie die enzymatische Metabolisierung in der Leber sind als wesentliche Eliminationswege von intaktem Amivantamab unwahrscheinlich, da es sich um einen monoklonalen IgG1-Antikörper handelt. Daher ist nicht zu erwarten, dass Veränderungen von Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen die Elimination von Amivantamab beeinträchtigen. Aufgrund der hohen Affinität zu einem einzigartigen Epitop auf EGFR und MET ist nicht davon auszugehen, dass Amivantamab Arzneimittel-metabolisierende Enzyme beeinflusst.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Weitere Hinweise

Eine Zusammenfassung des Sicherheitsprofils einschließlich der Auflistungen der Nebenwirkungen sowie Häufigkeitsangaben sind im Abschnitt 4.8 der Fachinformation beschrieben. Darüber hinaus sind folgende Punkte bei der Anwendung von Rybrevant[®] zu beachten:

- Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Amivantamab und bis 3 Monate nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.
- Es liegen keine Humandaten zur Beurteilung des Risikos der Anwendung von Amivantamab während der Schwangerschaft vor. Es wurden keine tierexperimentellen Reproduktionsstudien durchgeführt, um arzneimittelassoziierte Risiken zu bestimmen. Amivantamab darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass der Nutzen der Behandlung für die Frau die potenziellen Risiken für den Fetus überwiegt.
- Es ist nicht bekannt, ob Amivantamab beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen unterbrochen oder die Amivantamab-Therapie unterbrochen/abgesetzt werden soll, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden muss.
- Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Amivantamab auf die Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien wurden die Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität nicht untersucht.
- Rybrevant[®] kann einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben (z. B. Schwindelgefühl, Ermüdung/Fatigue, Sehverschlechterung). Wenn bei Patienten behandlungsbedingte Symptome einschließlich Nebenwirkungen in Bezug auf die Sehkraft auftreten, die ihre

Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen, wird von Fahren und Bedienen von Maschinen bis zum Abklingen der Nebenwirkung abgeraten.

- In einer klinischen Studie, bei der Patienten Dosen bis zu 1.750 mg intravenös erhielten, wurde keine maximal verträgliche Dosis ermittelt. Es ist kein spezifisches Antidot für eine Amivantamab-Überdosierung bekannt. Im Falle einer Überdosierung soll die Behandlung mit Rybrevant® abgebrochen werden.