

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Amivantamab (Rybrevant[®])

Janssen-Cilag GmbH

Modul 3 A

*Erwachsene 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*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 14.01.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	29
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	39
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	40
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	41
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	47
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	47
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	54
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	61
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	66
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	70
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	71
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	72
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	74
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	74
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	86
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	87
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	88
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	89
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	90
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	90
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	91
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	95

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Häufigkeit von Initialsymptomen beim Lungenkarzinom	13
Tabelle 3-2: Histologische Subtypen maligner Tumore der Lunge	15
Tabelle 3-3: TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms	16
Tabelle 3-4: UICC-Klassifikation des Lungenkarzinoms	18
Tabelle 3-5: Inzidenz des Lungenkarzinom in Deutschland 1999-2018 (ICD-10 C33-C34)...	25
Tabelle 3-6: Anzahl der Neuerkrankungen mit Lungenkarzinom in Deutschland 2018 nach Altersgruppen (ICD-10 C33-C34)	26
Tabelle 3-7: Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland 2004-2018 (ICD-10 C33- C34)	27
Tabelle 3-8: Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland (ICD-10 C33-C34)	29
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	30
Tabelle 3-10: Teilanwendungsgebiete für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und EGFR Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie	30
Tabelle 3-11: Übersicht zur Herleitung der Zielpopulation.....	31
Tabelle 3-12: Übersicht an Quellen zum Anteil an NSCLC-Patienten.....	32
Tabelle 3-13: Übersicht an Quellen zum Anteil an Patienten im Stadium IIIB/C oder IV	33
Tabelle 3-14: Anteil Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen an der Gesamtpopulation von NSCLC-Patienten	35
Tabelle 3-15: Übersicht an Quellen zum Anteil an Patienten mit EGFR Exon-20-ins in Deutschland.....	36
Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	39
Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-19: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	59
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	62
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	64
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	65

Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	66
Tabelle 3-25: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Amivantamab	68
Tabelle 3-26: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Docetaxel	68
Tabelle 3-27: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Nintedanib in Kombination mit Docetaxel	69
Tabelle 3-28: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Pemetrexed.....	69
Tabelle 3-29: Empfohlene Dosis von Rybrevant®	75
Tabelle 3-30: Dosierungsschema für Rybrevant®	75
Tabelle 3-31: Empfohlene Dosisänderungen bei Nebenwirkungen.....	75
Tabelle 3-32: Dosierungsschema der Prämedikation	77
Tabelle 3-33: Infusionsgeschwindigkeiten für die Anwendung von Rybrevant®	78
Tabelle 3-34: Nebenwirkungen bei Patienten, die Amivantamab erhielten	83
Tabelle 3-35: Festgelegte Maßnahmen nach der Zulassung unter „besonderen Bedingungen“	87
Tabelle 3-36: Maßnahmen zur Risikominimierung	88
Tabelle 3-37: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	92

Abbildungsverzeichnis

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
AVP	Apothekenabgabepreis
BSC	Best Supportive Care
CRISP	Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients
CT	Computertomografie
DDD	Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis)
DFL	Durchstechflasche
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology (Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie)
EU	Europäische Union
Exon-20-ins	Aktivierende Exon-20-Insertionsmutationen
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührensordnungspositionen
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ICAR	Internationale Agentur für Forschung an Krebs
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ILD	Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenkrankheit)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRR	Infusion Related Reactions (infusionsbedingte Reaktionen)
IU	International Unit
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche

Abkürzung	Bedeutung
LCNEC	Large Cell Neuroendocrine Carcinoma (großzelliges neuroendokrines Karzinom)
LDH	Laktat-Dehydrogenase
MAH	Marketing Authorisation Holder (Zulassungsinhaber)
MET	Mesenchymal Epithelial Transition
MRT	Magnetresonanztomografie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGS	Next Generation Sequencing
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
p.a.	Posterior-anterior
PET	Positronenemissionstomografie
PS	Performance Status
PSUR	Periodic Safety Update Report
qPCR	Quantitative Polymerase-Kettenreaktion
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
SCLC	Small Cell Lung Cancer (kleinzelliges Lungenkarzinom)
SGB	Sozialgesetzbuch
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitoren
TNM	Tumor Node Metastasis
UICC	International Union Against Cancer
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Teilanwendungsgebiet A.1

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für 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, lautet wie folgt:

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

Teilanwendungsgebiet A.2

Die zVT für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Therapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist, lautet wie folgt:

- Best Supportive Care

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

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) (1). **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 am 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 (2). 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 genannten zVTen aus dem ersten Beratungsgespräch (Docetaxel *oder* Docetaxel in Kombination mit Nintedanib *oder* Pemetrexed) gelten. Für Patienten in dem geplanten Anwendungsgebiet, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist, stellt die zVT für Amivantamab in der Monotherapie Best-Supportive-Care (BSC) dar.

In derselben Beratung erfragte die Janssen-Cilag GmbH die Bedeutung der „oder-Verknüpfung“. Die Geschäftsstelle des G-BA führt daraufhin aus, dass der Zusatznutzen gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden kann sowie auch der Vergleich gegenüber den drei Komparatoren im Sinne eines Multikomparator-Vergleiches durchgeführt werden kann.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Quellen wurden die finalen Niederschriften der Beratungsanforderungen 2020-B-013 und 220-B-316 durch den G-BA herangezogen (1, 2).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-013: Amivantamab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit EGFR-Exon-20-Insertionsmutation nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie. Datum: 26.03.2020. 2020.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-316: Amivantamab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit EGFR-Exon-20-Insertionsmutation nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie. Datum: 10.12.2020. 2020.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Das Lungenkarzinom ist die häufigste Krebstodesart bei Männern und die zweithäufigste bei Frauen in Deutschland (1). Mit der höchsten Mutationslast gehört es zu den komplexesten bösartigen Erkrankungen. Im Jahr 2018 sind etwa 35.300 Neuerkrankungen bei Männern und rund 21.900 Neuerkrankungen bei Frauen auf „bösartige Neubildung der Trachea“ (gemäß ICD-10 C33) und „bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge“ (gemäß ICD-10 C34) zurückzuführen. Insgesamt gehört das Lungenkarzinom zu den Tumorarten mit der ungünstigsten Prognose. Gemäß Daten des Robert Koch-Institutes (RKI) von 2017 beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate im Durchschnitt bei Frauen ca. 21% und bei Männern ca. 15%, jeweils mit Variationen in Abhängigkeit vom diagnostizierten Krankheitsstadium (2). Im fortgeschrittenen Stadium beträgt die mediane Überlebenszeit 8-18 Monate (1).

Ätiologie

Als Ursache für die Entstehung eines Lungenkarzinoms wird ein Zusammenspiel bekannter und unbekannter Risikofaktoren ausgemacht. Generell beinhaltet die Entstehung von Krebs einen langfristigen, mehrstufigen Prozess, welcher auf epigenetische Anomalien bei der Genexpression oder die Anhäufung von Mutationen zurückzuführen ist (3, 4). Aufgrund von Mutationen in einzelnen Genabschnitten können Tumorzellen durch spezifische Mechanismen, wie der Verhinderung der Apoptose, Signale zur Zellproliferation und der Angiogenese von Blutgefäßen, ein unkontrolliertes Wachstum erzielen (5). Insbesondere das Lungenkarzinom ist gekennzeichnet durch die Akkumulation veränderter DNA-Mutationen und durch die Deregulation von Signalübertragungswegen. Das NSCLC zeichnet sich als Erkrankung durch seine Vielzahl an möglichen Mutationen aus. Aufgrund ihrer Höchstzahl an genetischen Veränderungen weist diese maligne Erkrankung als Folge eine sehr hohe Mutationslast auf. Die genetischen Veränderungen werden als sogenannte Treibermutationen identifiziert und dienen im Rahmen der personalisierten Medizin als Angriffspunkt für die Entwicklung von zielgerichteten Therapien (6).

Risikofaktoren

Ein bedeutsamer, primärer Risikofaktor für die Entwicklung des Lungenkarzinoms ist der Tabakkonsum in Form von aktivem Rauchen. Bei Frauen sind mindestens 60% der Lungenkarzinome auf aktives Rauchen zurückzuführen, bei Männern sind es bis zu 90%. Doch nicht nur das aktive, sondern auch das passive Rauchen steigert das Risiko einer Erkrankung (7). Weitere Risikofaktoren nehmen mit einer Häufigkeit von 9-15% eine untergeordnete Rolle ein und lassen sich in schädigende Umwelteinflüsse wie kanzerogene Stoffe klassifizieren. Zu diesen kanzerogenen Stoffen gehören z. B. Asbest, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe oder auch Nickel- und Quarzstäube (7, 8). Unter den Luftschadstoffen stellen Feinstaub und Dieselabgase die wichtigsten umweltbedingten Risikofaktoren dar (7, 8). Weitere exogene Noxen sind ionisierende Strahlen, z. B. das radioaktive Gas Radon, oder die medizinische Strahlenexposition sowie berufliche Expositionen z. B. gegenüber Arsen, Chrom sowie chronische Infektionen (Narbenkarzinom) (8, 9). Auch eine erbliche Prädisposition wird in der Literatur vermutet (7), da bei Betroffenen mit Verwandten ersten Grades mit Lungenkarzinom-Anamnese ein erhöhtes Erkrankungsrisiko identifiziert worden ist (8).

Symptome

Aufgrund der unauffälligen und unspezifischen Symptomatik in den frühen Phasen der Erkrankung des Lungenkarzinoms kommt es in den meisten Fällen zu einer späten Diagnosestellung im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium, verbunden mit einer schlechten Prognose (9). Diese Tatsache ist u. a. darauf zurückzuführen, dass das Lungengewebe selbst keine Schmerzrezeptoren besitzt und in den frühen Stadien keine durch die Patienten als schwerwiegend eingeschätzten Beschwerden auftreten.

Tabelle 3-1: Häufigkeit von Initialsymptomen beim Lungenkarzinom

Symptom bzw. klinisches Zeichen	Häufigkeit
Husten	8-75%
Gewichtsverlust	0-68%
Luftnot	3-60%
Brustschmerzen	20-49%
Hämoptyse	6-35%
Knochenschmerzen	6-25%
Fingerendteilveränderungen (Clubbing)	0-20%
Fieber	0-20%
Schwächegefühl	0-10%
Quellen: (1)	

Das klinische Bild des Lungenkarzinoms lässt sich hinsichtlich der entstehenden Symptomatik in konkrete Ursachen, wie z. B. in allgemeine, lokal tumorbedingte und metastasenbedingte Symptome differenzieren.

Allgemeine Symptome stellen, wie bei den meisten Tumorerkrankungen, die B-Symptomatik dar, welche durch Fieber, Nachtschweiß, Fatigue und Gewichtsabnahme gekennzeichnet ist (8). Der lokale intrathorakale Tumor im meist fortgeschrittenen Stadium löst insbesondere lokale Beschwerden wie Husten, Bluthusten (Hämoptyse), Thoraxschmerzen bei Raumforderung, z. B. Richtung Pleura, Dyspnoe oder Dysphagie aus. Eine Dyspnoe entwickelt sich bei 60% der Betroffenen und ist mit der Zunahme von Husten und Sputum assoziiert (10). Sofern ein Hauptbronchus vom Tumor befallen ist, ergeben sich Symptome wie Atemlosigkeit und Keuchen (10). Die intrathorakale Ausbreitung des Tumors kann durch lokale Metastasierung oder auch Lymphknotenbefall erfolgen. Daher können verschiedene Symptome hinsichtlich der Lokalisation der Metastasierung an den Nerven, der Thoraxwand und der Pleura sowie an vaskulären Strukturen wie dem Herzen und viszerale Strukturen wie dem Ösophagus auftreten. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung nimmt die Ausprägung der Symptomatik zu. Ca. 30% der von einem Lungenkarzinom betroffenen Patienten entwickeln Symptome aufgrund von extrathorakaler Metastasierung, wobei insbesondere Knochen, Leber, Nieren, intraabdominale Lymphknoten, Gehirn und Haut betroffen sind (10). Metastasenbedingte Symptome des Lungenkarzinoms sind Schmerzen wie Kopf- und Knochenschmerzen, Schwindel, Krampfanfälle und neurologische Ausfälle, aber auch Lymphknotenschwellungen und ein Ikterus (8).

Die Symptomatik geht mit einer wesentlichen Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher (11).

Histologie und Einteilung der Krankheitsstadien des Lungenkarzinoms

Der Ursprung der Entstehung eines Lungenkarzinoms entstammt den respiratorischen Epithelzellen. Aufgrund klar zu differenzierender zellmorphologischer Merkmale können Lungenkarzinome in verschiedene Subtypen unterschieden werden.

Generell wird zwischen dem kleinzelligen (SCLC) und dem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) aufgrund der unterschiedlichen Tumorbiologie und sich daraus ergebenden unterschiedlichen Therapieansätzen unterschieden (12). Etwa 15% aller Lungenkarzinome sind kleinzellig (13). Mit einer Häufigkeit von ca. 80-82% ist das NSCLC das am häufigsten auftretende Lungenkarzinom (14). Die NSCLC differenzieren sich in das Plattenepithelkarzinom sowie das Nicht-Plattenepithelkarzinom. Das Nicht-Plattenepithelkarzinom wiederum untergliedert sich vor allem in das Adenokarzinom und das großzellige Karzinom. Im fortgeschrittenem NSCLC (Grad 3 bzw. Grad 4) beläuft sich der Anteil an Plattenepithelkarzinomen auf etwa 19-30%, der Anteil an Adenokarzinomen auf ca. 61-69% und der Anteil an großzelligen Karzinomen auf ca. 3-4% (15, 16).

Gemäß der aktuellen Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sowie der Internationalen Agentur für Forschung an Krebs (ICAR) können die malignen Tumore der Lungen klassifiziert werden in Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom, großzelliges Karzinom, neuroendokrine Tumore, kleinzelliges Karzinom (SCLC) und großzelliges neuroendokrines Karzinom (LCNEC).

Die Klassifikationen des NSCLC in die histologischen Subtypen werden in der folgenden Tabelle differenziert (17, 18):

Tabelle 3-2: Histologische Subtypen maligner Tumore der Lunge

Klassifikation	Differenzierung
Plattenepithelkarzinom	<ul style="list-style-type: none"> ○ Verhornend ○ Nicht verhornend (p40+, TTF-) ○ Basaloid (p40+/TTF1-)
Adenokarzinom	<ul style="list-style-type: none"> ○ Präinvasiv ○ Minimal invasiv (< 3 cm mit < 5 mm Invasion ≈3%) ○ Invasiv <ul style="list-style-type: none"> ▪ G1: lepidisch (≈3%) ▪ G3: azinär, papillär ▪ G3: mikropapillär, solide ○ Varianten
Neuroendokrine Tumore	<ul style="list-style-type: none"> ○ Karzinoid <ul style="list-style-type: none"> ▪ Typisches Karzinoid ▪ Atypisches Karzinoid
Großzelliges Karzinom	<ul style="list-style-type: none"> ○ Sofern keine histopathologischen Hinweise auf ein Plattenepithelkarzinom oder Adenokarzinom vorliegen und bei Hinweisen auf eine großzellige Morphologie wird ein großzelliges Karzinom diagnostiziert ○ Sofern eine neuroendokrine Morphologie vorliegt, muss diese durch mindestens einen positiven immunhistochemischen Marker für die Diagnose eines großzelligen Karzinoms bestätigt werden
Quellen: (8, 17-19)	

Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms

Zur einheitlichen Klassifikation des Lungenkarzinoms werden zwei Klassifikationssysteme hinsichtlich des Erkrankungsstadiums und der Prognose herangezogen. Zum einen wird die „Tumor Node Metastasis“ (TNM-) Klassifikation (siehe Tabelle 3-3) und zum anderen werden die „International Union Against Cancer“ (UICC-) Kriterien (siehe Tabelle 3-4) verwendet (20, 21).

Die TNM-Klassifikation beschreibt die Größe und Streuung des Tumors im Einzelnen. Bei den UICC-Kriterien handelt es sich um eine erweiterte TNM-Klassifikation. Innerhalb der TNM-Klassifikation werden die Kategorien „Primärtumor“, „Lymphknoten“ und „Fernmetastasen“ betrachtet und akkumuliert, sodass eine konkrete Stadieneinteilung erfolgen kann. Ergänzend dazu kann beim NSCLC aufgrund der therapeutischen Relevanz eine weitere Einteilung des Stadiums IIIAN2 nach Robinson et al. vorgenommen werden (22), da sich durch den ipsilateralen, mediastinalen Lymphknotenbefall ein sehr heterogenes Bild dieses Stadiums abzeichnet (8).

Die Einteilung der Stadien im Lungenkarzinom ist für die Auswahl einer geeigneten Therapie von besonderer Bedeutung. Insbesondere in den frühen Stadien, welche sich nach den UICC-Kriterien in Stadium I und II klassifizieren lassen, bestehen kurative lokaltherapeutische Lösungsansätze wie z. B. eine Operation. Patienten, welche sich nach UICC-Kriterien im Stadium IIIB und IV befinden, gelten hingegen als nicht mehr operabel, sodass hier lediglich palliative therapeutische Maßnahmen zur Verfügung stehen (4, 8).

Seit dem 1. Januar 2017 ist eine neue Stadieneinteilung nach International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)/UICC gültig, welche in der folgenden Tabelle abgebildet ist:

Tabelle 3-3: TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms

Stadium	Kurzbeschreibung
T - Primärtumor	
Tis	Carcinoma in situ
T1	größter Durchmesser < 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt T1a(mi): Minimal invasives Adenokarzinom (solitäres Adenokarzinom mit überwiegend lepidischem Wachstumsmuster, < 3 cm in der größten Gesamt-Ausdehnung mit einem invasivem (in der CT solidem) Anteil < 5 mm T1a: größter Durchmesser ≤ 1 cm T1b: größter Durchmesser > 1 und ≤ 2 cm T1c: größter Durchmesser > 2 und ≤ 3 cm
T2	T2: größter Durchmesser >3 und ≤4 cm mit einem der folgenden Merkmale: Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Karina, aber ohne direkte Invasion der Karina <u>oder</u> Infiltration der viszeralen Pleura <u>oder</u> tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie, die bis in den Hilus reichen und Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen T2a: größter Durchmesser > 3 und ≤ 4 cm T2b: größter Durchmesser > 4 und ≤ 5 cm
T3	T3: größter Durchmesser > 5 aber ≤ 7 cm <u>oder</u> zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor <u>oder</u> Infiltration in eine der folgenden Strukturen: Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Superior Sulcus), N. phrenicus, parietales Perikard
T4	T4: größter Durchmesser > 7 cm <u>oder</u> zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen <u>oder</u> mit direkter Infiltration in eine der folgenden Strukturen: Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen (V. cava, Aorta, Pulmonalarterie, Pulmonalvene intraperikardial), Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, Karina
N - Lymphknotenmetastase	
Nx	Nx: Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	N0: keine Lymphknotenmetastasen
N1	N1: Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und / oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten
N2	N2: Metastase in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten

Stadium	Kurzbeschreibung
N3	N3: Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraclavikulären Lymphknoten
M - Fernmetastase	
M0	M0: keine Fernmetastasen
M1	M1: Fernmetastasen M1a: separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen; Pleura mit knotigem Befall; maligner Pleuraerguss; maligner Perikarderguss M1b: isolierte Fernmetastase in einem extrathorakalen Organ M1c: mehrere Fernmetastasen (>1) in einem oder mehreren Organen
Abkürzungen: TNM: Tumor Node Metastasis Quellen: (20)	

Tabelle 3-4: UICC-Klassifikation des Lungenkarzinoms

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a-b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1a-b	N3	M0
	T2 a-b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	jedes T	jedes N	M1a
	jedes T	jedes N	M1b
IVB	jedes T	jedes N	M1c
Abkürzungen: UICC: International Union Against Cancer Quellen: (23, 24)			

Diagnose des fortgeschrittenem Lungenkarzinoms

Derzeit besteht kein standardisiertes Vorgehen hinsichtlich eines regelhaften routinemäßigen Screenings auf ein Lungenkarzinom in der deutschen Versorgung, da keine einheitliche Methode zur Früherkennung eines Lungenkarzinoms existiert (7). Die Notwendigkeit eines Früherkennungsprogramms ist unumstritten, jedoch hat in der Nutzen-Risiko-Abwägung bisher keines der zur Verfügung stehenden Verfahren zu einer uneingeschränkt positiven Empfehlung führen können. Daher wird das Lungenkarzinom neben einer fehlenden einheitlichen frühen Diagnose aufgrund der anfangs nicht schwerwiegenden Symptome häufig erst in einem späten Stadium identifiziert (9).

Da das Lungenkarzinom in der Regel ein langsames Wachstum aufweist, erfahren betroffene Patienten erst im späten zeitlichen Verlauf Schmerzen und eine ausgeprägte tumorassoziierte Symptomatik (8). Das führt zu einer im Erkrankungsverlauf späten Konsultation eines Arztes.

Als Basisdiagnostik des Lungenkarzinoms werden die folgenden Untersuchungen durchgeführt:

- Anamnese, klinische Untersuchung
- Laboruntersuchungen
- Röntgen Thorax (p.a. und seitlich)
- Spiral-Computertomografie (CT) Thorax (inkl. Oberbauchregion bis inkl. Nebennieren)
- Bronchoskopie
- Sonografie Abdomen (1)

Bei der Diagnose des Lungenkarzinoms kommen unterschiedliche Verfahren zur Bildgebung sowie Labor- und Gewebeuntersuchungen zum Einsatz (8). Bei den Laboruntersuchungen werden unter anderem das Blutbild, die Elektrolyte, die Nieren- und Leberparameter, der LDH-Wert (LDH: Laktat-Dehydrogenase) oder die Gerinnungswerte geprüft. Weitere Untersuchungsmethoden sind die CT des Thorax oder des Oberbauches mit Kontrastmittel sowie die Positronenemissionstomografie (PET)-CT, beides Methoden erster Wahl. Alternativ, d. h. sofern die Durchführung einer CT nicht möglich ist, kann die Magnetresonanztomografie (MRT) des Thorax oder Oberbauches mit Kontrastmittel erfolgen. Sofern ein Verdacht eines Lungenkarzinoms besteht und eine Bildgebung und Raumforderung zugänglich ist, kann eine Bronchoskopie mit Biopsie zur konkreten Diagnosestellung erfolgen. Bei Verdacht aus der Bildgebung, begleitet von einem peripheren Rundherd, kann eine transthorakale Biopsie zur Diagnosestellung beitragen (8).

Unter Berücksichtigung der klinischen Symptome erfolgt nach der pathologisch bestätigten Differentialdiagnose des primären Lungenkarzinoms eine gezielte Ausbreitungsdiagnostik, da insbesondere beim NSCLC Metastasen in allen Körperregionen auftreten können (8). Für die Ausbreitungsdiagnostik wird die Klassifikation der UICC-Kriterien herangezogen.

Die Prognose ist in starkem Maß abhängig von dem Stadium der Erkrankung. Die meisten Patienten werden mit ca. 70% erst in einem späten fortgeschrittenem Krankheitsstadium, d. h. IIIB oder IV diagnostiziert. Hier sind 80% der Tumore inoperabel, verbunden mit einer schlechten Krankheitsprognose (25). Insbesondere das fortgeschrittene oder metastasierte Lungenkarzinom geht i. d. R. nicht mit einer kurativen, sondern mit einer palliativen Behandlungsentention einher. Hier stellt die Verbesserung des Gesamtüberlebens bei Kontrolle der krankheitsassoziierten Symptome im Zuge einer Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität das Hauptziel einer palliativen Tumorthherapie dar (8, 10, 26).

Behandlung des Lungenkarzinoms in Abhängigkeit der Erkrankungsstadien

Die Behandlung im Stadium IA/B liegt in der operativen Entfernung des Primärtumors, hier steht die Intention einer Heilung im Vordergrund. Voraussetzung für eine Resektion ist ein negativer Lymphknotenbefund (1, 27). Ergänzend zu diesem kurativen Ansatz können adjuvante Therapien (adjuvante Chemotherapie) erwogen werden (8).

Im Stadium IIA/B wird eine Operation mit adjuvanter Chemotherapie empfohlen, aber auch eine punktgenaue Strahlentherapie kann zum Einsatz kommen (1, 27).

Das Stadium III des Lungenkarzinoms liefert ein heterogenes Erkrankungsbild, sodass ab diesem Stadium individuelle Therapieempfehlungen ausgesprochen werden. Im Stadium IIIA wird die noch mögliche Resektion des Tumors empfohlen. Außerdem sollen adjuvante Chemotherapien und Strahlentherapien eingesetzt werden. Im Stadium IIIB sowie Stadium IV, ohne Indikation zur definitiven Lokaltherapie, ist eine Resektion des Tumors nicht mehr möglich. So sind hier z. B. beide Lungenflügel vom Tumor befallen. Ergänzend dazu liegt mindestens ein Befall der Lymphknoten vor. Abhängig von vorliegenden therapierbaren Mutationen werden hier zielgerichtete Therapien oder Chemotherapien gegeben, um die Überlebenszeit zu verlängern und tumorassoziierte Symptomatik zu kontrollieren (1).

Molekularpathologische und genetische Differenzierung des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms

Die moderne Diagnosestellung des Lungenkarzinoms hat sich in den letzten beiden Jahrzehnten stark verändert. Der pathologisch-anatomische Befund stellt beim Lungenkarzinom die entscheidende Grundlage zur Sicherung der Tumordiagnose, der histologischen Typisierung, der Bestimmung der Tumorausdehnung, des Differenzierungsgrades (Grading) sowie der Bestimmung des Tumorstadiums anhand von Operationspräparaten hinsichtlich der Resektionsränder dar (1, 28-32).

Gemäß der S3-Leitlinie Bronchialkarzinom soll nach der Empfehlung 6.57. (EK) bei nicht von einem Plattenepithelkarzinom betroffenen Patienten mit nicht kurativer Ausgangslage eine Untersuchung aller therapeutisch relevanten molekularen Veränderungen (EGFR-Mutationen in den Exonen 18 bis 21, ALK-Fusionen und ROS1-Fusionen sowie BRAF V600 Mutationen) vorgenommen werden.

Die Onkopedia Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) führt ebenfalls auf, dass eine molekularbiologische Untersuchung vor einer medikamentösen Erstlinientherapie bei Patienten im Stadium IV vorgenommen werden soll, worunter neben den genannten auch weitere Alterationen (z. B. NTRK-Fusionen, HER2-Amplifikationen, KRAS-Mutationen und Weitere) aufgeführt sind (8).

EGFR-Mutationen sind mit bis zu 15% die am zweithäufigsten vorkommende Mutationsart der Patienten mit Adenokarzinomen der Lunge (6). Die EGFR Exon-20-Insertionsmutationen (Exon-20-ins) sind nach der EGFR Exon19deletion (47%) und der EGFR Exon21 L858R-Mutation (32%) die dritthäufigsten EGFR-Mutationen und machen nach aktuellen

Untersuchungen weltweit bis zu 12% aller Fälle mit EGFR-Mutation beim NSCLC aus. In Deutschland ist der Anteil mit 5,1% geringer (18). Die Exon-20-Insertionsmutationen stellen im Vergleich zur T790M-Mutation keine erworbene Mutationen im Sinne einer entwickelten Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI)-Resistenz dar (33).

Sowohl die zu wählenden Therapieoptionen als auch die Prognose der Erkrankung stehen in Abhängigkeit zum Erkrankungsstadium bei Diagnose sowie zu dem identifizierten Tumortyp (29, 34). So konnte in bestehenden klinischen Studien gezeigt werden, dass sich neuartige, zielgerichtete Therapieoptionen im Einsatz gegen das Voranschreiten der Erkrankung NSCLC mit spezifischen Treibermutationen als effektiv erwiesen haben und diese neben einer Verlängerung des Überlebens auch eine Hinauszögerung der Progression erwirken können (35).

Die Fortschritte in der Diagnostik und die zielgerichtete Behandlung bestimmter Mutationen haben in den letzten Jahren zu einer Verbesserung der Therapielandschaft des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms geführt (36, 37). Gleichzeitig zeigt die Differenzierung auf, für welche Subtypen der Erkrankung weiterhin ein ungedeckter medizinischer Bedarf besteht (38).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Therapieziele und therapeutischer Bedarf bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-20-Insertionen (Exon-20-ins)

Patienten mit einem NSCLC im fortgeschrittenen Stadium (ab Stadium IIIB) weisen fortgeschrittene lokale Tumore mit Befall der Nachbarorgane sowie Lymphknotenmetastasen auf. Eine vollständige operative Entfernung des Primärtumors ist regelhaft nicht mehr möglich. 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 (1).

Die EGFR Exon-20-Insertionsmutationen gehören zu den sogenannten „Uncommon Mutations“ des fortgeschrittenen NSCLC (1, 8). Auch wenn die klinischen Charakteristiken 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 (39). Es zeigt sich außerdem ein geringeres Ansprechen und ein kürzeres progressionsfreies Überleben im Vergleich zu Patienten mit klassischen EGFR-Mutationen („Common Mutations“) (1).

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

Beim fortgeschrittenen Lungenkarzinom NSCLC soll eine molekularpathologische Untersuchung hinsichtlich therapeutisch relevanter molekularer Veränderungen eingeleitet werden. Es stehen für verschiedene Mutationen spezifische Therapieoptionen zur Verfügung, die statt den, in der Vergangenheit einzig verfügbaren zellunspecific wirkenden, zytotoxischen Chemotherapien eingesetzt werden können. Für Patienten mit den „Common Mutations“ gibt es zielgerichtete TKI der ersten, zweiten und dritten Generation (1).

Patienten mit Exon-20-ins wurden im Kontext des Einsatzes von TKI der ersten Generation als TKI-resistent bezeichnet (8). Die meisten EGFR Exon-20-ins sind Prädiktoren dafür, dass eine Therapie mit einem TKI der ersten oder zweiten Generation nicht wirksam ist, einzelne Insertionsvarianten können jedoch auf die Therapien ansprechen (8, 39-41). Entsprechend sind EGFR-TKI für diese Patienten nicht indiziert und sollen nicht verabreicht werden (1, 39, 40). 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 (1). Die ab der zweiten Linie empfohlenen Chemotherapien wie Docetaxel oder andere Zytostatika wie Pemetrexed gehen mit starken Nebenwirkungen einher (42, 43). 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 (1, 8).

Wirksamkeit bestehender Therapieoptionen

Die TKI-Resistenz dieser Patienten mit EGFR Exon-20-ins äußert sich in geringeren Gesamtansprechraten sowie einem deutlich verkürzten Progressionsfreien Überleben im Vergleich zu Patienten mit anderen EGFR-Mutationen, ein eindeutiges Bild welches sich aus zahlreichen Veröffentlichungen abzeichnet (44, 45).

In einer Real-World-Studie von Christopoulos et al. wurde eine Kohorte von 104 NSCLC Patienten (Stadium IV) mit EGFR Exon-20-ins aus 12 deutschen Zentren vorgestellt. Hier zeigten die 57 Patienten mit EGFR Exon-20-ins, die sich mindestens in der zweiten Behandlungslinie befanden und mit einem EGFR TKI (1.-3. Generation) behandelt wurden, kein Ansprechen und das niedrigste PFS im Vergleich zur Behandlung mit Chemo- und Chemoimmuntherapie (45). Darüber hinaus konnte eine Phase-1/2-Studie kein Therapieansprechen bei EGFR Exon-20-ins Patienten, die mit der regulären Dosis Osimertinib behandelt wurden, nachweisen (46).

Innerhalb der Studien LUX-Lung wiesen NSCLC-Patienten mit Exon-20-ins in einer kombinierten Post-hoc-Analyse mit dem EGFR Zweit-Generations-TKI Afatinib eine Gesamtansprechrates (Overall Response rate, ORR) von 8,7%, bei einem medianen Progressionsfreien Überleben (mPFS) von 2,7 Monaten und einem medianen Gesamtüberleben (mOS) von 9,2 Monaten, auf. Im Vergleich zu den Ansprechrates bei Patienten mit EGFR Punktmutationen (Gruppe 1: ORR 71,1%, mPFS 10,7 Monate, mOS 19,4 Monate) und Patienten mit EGFR de novo T790M-Mutation in Exon-20 in Kombination mit anderen Mutationen (Gruppe 2: ORR 14,3%, mPFS 2,9 Monate, mOS 14,9 Monate) hatten die EGFR Exon-20-ins-Patienten die geringste Ansprechrates und das geringste mOS auf eine Therapie mit Afatinib (47).

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 den Patienten insgesamt schlecht ist. Patienten mit NSCLC Exon-20-ins weisen eine vergleichbare Prognose mit Patienten, die dem EGFR-Wildtyp unterliegen, auf, haben jedoch eine schlechtere Prognose als Betroffene mit gewöhnlichen EGFR Mutationen (48). 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 werden 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. Dennoch kann sowohl in deutschen als auch in internationalen Versorgungsdaten ein hoher Einsatz an TKI der ersten bis dritten Generation bei Patienten mit einer EGFR Exon-20-ins beobachtet werden (45, 49).

Zusammenfassend stehen für die Behandlung der Patienten mit Exon-20-ins nach der Behandlung mit 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 Fortschrittes für diese seltene Mutation (48). 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

Patienten mit einem NSCLC mit EGFR Exon-20-ins befinden sich nach Versagen einer platinbasierten Therapie in einem fortgeschrittenem Erkrankungsstadium ohne zugelassene, zielgerichtete und erkrankungskontrollierende Therapieoptionen. 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 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. Es hemmt als monoklonaler bi-spezifischer Antikörper gezielt EGFR- sowie MET-Rezeptoren auf den Lungentumorzellen (siehe 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 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 Antitumorthherapie 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 dringend neue Behandlungsmöglichkeiten erforderlich. Amivantamab hat das Potenzial, diesem ungedeckten Bedarf entgegenzuwirken, die Versorgungslücke zu schließen und den Patienten einen wichtigen klinischen Nutzen zu bringen.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte

beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Ein flächendeckendes, umfassendes Krebsregister steht in Deutschland momentan nicht zur Verfügung. Insbesondere die Patienten mit NSCLC und aktivierenden Exon-20-ins im Gen des EGFR werden in vorhandenen Datenquellen nicht erfasst. Aus diesem Grund werden die Daten, die durch das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im RKI in Berlin zur Verfügung gestellt werden, für die Ableitung der Zielpopulation herangezogen und in diesem Abschnitt dargestellt. Für die Inzidenz- und Prävalenzschätzungen werden bösartige Neubildungen der Luftröhre, der Bronchien und der Lunge (ICD-10 C33.0-C34.0) als Ausgangspunkt angesehen. Die dezidierte Ableitung der Patientenpopulation mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIB/C oder IV) mit EGFR Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie, die auf einer aktuellen Abfrage des CRISP-Registers (Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients) (50) sowie auf Literaturquellen basiert, ist in Abschnitt 3.2.4 dargestellt. Bei dem CRISP-Register handelt es sich um ein offenes, nicht interventionelles, prospektives, multizentrisches Register.

Inzidenz bösartiger Neubildungen der Luftröhre, der Bronchien und der Lunge (ICD-10 C33-C34)

Im Jahr 2018 sind etwa 35.300 Neuerkrankungen bei Männern und rund 21.900 Neuerkrankungen bei Frauen auf „bösartige Neubildung der Trachea“ (gemäß ICD-10 C33) und „bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge“ (gemäß ICD-10 C34) zurückzuführen. Dem „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016“ des RKI lässt sich entnehmen, dass besonders bei Frauen ein Anstieg der Neuerkrankungsfälle zu verzeichnen ist (51). Dieser Trend spiegelt sich auch in den Zahlen des ZfKD wider (52).

Tabelle 3-5: Inzidenz des Lungenkarzinom in Deutschland 1999-2018 (ICD-10 C33-C34)

Jahr	Frauen			Männer			Gesamt
	Luftröhre (C33)	Lunge und Bronchien (C34)	C33 + C34	Luftröhre (C33)	Lunge und Bronchien (C34)	C33 + C34	
1999	28	10.950	10.978	81	33.998	34.079	45.057
2000	27	12.058	12.085	80	34.487	34.567	46.652
2001	30	12.211	12.241	42	33.712	33.754	45.995
2002	30	12.654	12.684	47	34.392	34.439	47.123
2003	28	13.269	13.297	44	34.549	34.593	47.890
2004	28	14.178	14.206	61	35.633	35.694	49.900
2005	29	14.834	14.863	57	35.499	35.556	50.419
2006	29	14.873	14.902	31	36.061	36.092	50.994
2007	29	16.272	16.301	62	35.884	35.946	52.247
2008	31	16.716	16.747	51	36.204	36.255	53.002

Jahr	Frauen			Männer			Gesamt
	Luftröhre (C33)	Lunge und Bronchien (C34)	C33 + C34	Luftröhre (C33)	Lunge und Bronchien (C34)	C33 + C34	
2009	28	17.113	17.141	46	36.717	36.763	53.904
2010	32	17.697	17.729	50	36.525	36.575	54.304
2011	28	18.290	18.318	58	36.067	36.125	54.443
2012	31	18.905	18.936	59	35.867	35.926	54.862
2013	20	19.676	19.696	45	36.071	36.116	55.812
2014	26	20.205	20.231	47	36.086	36.133	56.364
2015	30	21.023	21.053	57	36.476	36.533	57.586
2016	31	21.576	21.607	54	36.063	36.117	57.724
2017	38	21.830	21.868	71	36.673	36.744	58.612
2018	31	21.899	21.930	17	35.271	35.288	57.218

Inzidenz, d. h. Anzahl der Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland.
Abkürzungen: ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
Quellen: ZfKD Datenabfrage vom 03.01.2022 (52) – Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland; Gewählte Filter:
Altersgruppen: 0-85+; Diagnose: Luftröhre (C33), Lunge und Bronchien (C34); Geschlecht: männlich, weiblich; Jahre: 1999-2018

Der Tabelle 3-5 ist zu entnehmen, dass die Inzidenzen bösartiger Neubildungen der Luftröhre (ICD-10 C33) den deutlich kleineren Anteil an Lungenkarzinom ausmachen. Während die Inzidenz bei Frauen stabil bei etwa 30 Neuerkrankungen pro Jahr liegt, ist bei Männern etwas mehr Fluktuation von 31 Neuerkrankungen im Jahr 2006 bis 81 Neuerkrankungen im Jahr 1999 zu beobachten. Anders verhält es sich bei den bösartigen Neubildungen der Lunge und Bronchien (ICD-10 C34), welche den Hauptanteil der Lungenkarzinomneuerkrankungen ausmachen. Während sich die Inzidenzen bei Männern mit 35.271 Neuerkrankungen im Jahr 2018 auf einem stabilen Niveau entwickeln, stiegen die Inzidenzen bei Frauen stetig von 10.950 im Jahr 1999 auf 21.899 im Jahr 2018. Insgesamt ist für bösartige Neubildungen der Luftröhre, der Bronchien und der Lunge (ICD-10 C33.0-C34.0) ein Anstieg von 45.057 Neuerkrankungen im Jahr 1999 auf 57.218 Neuerkrankungen bis zum Jahr 2018 bei Männern und Frauen zu verzeichnen.

Tabelle 3-6: Anzahl der Neuerkrankungen mit Lungenkarzinom in Deutschland 2018 nach Altersgruppen (ICD-10 C33-C34)

Altersgruppe	Lunge (C33-C34)		
	Frauen	Männer	Gesamt
0-4	< 5	< 5	< 5
5-9	< 5	< 5	< 5
10-14	< 5	< 5	< 5
15-19	< 5	6	6

Altersgruppe	Lunge (C33-C34)		
	Frauen	Männer	Gesamt
20-24	11	9	20
25-29	16	18	34
30-34	36	40	76
35-39	80	87	167
40-44	211	236	447
45-49	494	612	1.106
50-54	1.386	1.762	3.148
55-59	2.243	3.329	5.572
60-64	3.223	5.041	8.264
65-69	3.836	6.032	9.868
70-74	3.282	5.575	8.857
75-79	3.490	6.413	9.903
80-84	2.067	4.062	6.129
≥ 85	1.551	2.062	3.613

Abkürzungen: ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
 Quellen: ZfKD Datenabfrage vom 03.01.2022 (52) – Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland; Gewählte Filter:
 Altersgruppen: 0-85+; Diagnose: Lunge (C33-C34); Geschlecht: männlich, weiblich; Jahre: 2018

Wie in Tabelle 3-6 dargestellt, ist mit zunehmendem Alter eine Häufung der Diagnose Lungenkarzinom zu beobachten, wobei ab einem Alter ab 60 Jahren die höchsten Inzidenzen auftreten. Frauen im Alter zwischen 65 und 69 Jahren weisen mit 3.836 Diagnosen im Jahr 2018 die höchste Neuerkrankungszahl auf; Männer hingegen erst in einem Alter zwischen 75 und 79 Jahren mit 6.413 Diagnosen im Jahr 2018. Da männliche Erkrankte weiterhin den Großteil an Neuerkrankungen ausmachen, ist auch insgesamt die Altersgruppe zwischen 75 und 79 Jahren mit 9.903 Diagnosen im Jahr 2018 am häufigsten betroffen.

Prävalenz bösartiger Neubildungen der Luftröhre, der Bronchien und der Lunge (ICD-10 C33-C34)

Das ZfKD stellt Prävalenzen für die Jahre 2004-2018 zur Verfügung (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland 2004-2018 (ICD-10 C33-C34)

Jahr	Lunge (C33-C34)		
	1-Jahresprävalenz	5-Jahresprävalenz	10-Jahresprävalenz
2004	29.443	64.685	81.268
2005	30.029	67.014	85.165
2006	30.553	69.440	89.277
2007	31.224	71.876	92.856

Jahr	Lunge (C33-C34)		
	1-Jahresprävalenz	5-Jahresprävalenz	10-Jahresprävalenz
2008	31.923	74.148	96.717
2009	32.189	75.755	99.798
2010	32.734	77.171	102.855
2011	33.204	78.566	106.069
2012	33.197	79.701	108.826
2013	34.591	81.681	112.378
2014	34.986	83.840	115.455
2015	36.484	86.814	119.379
2016	36.250	88.689	122.408
2017	37.127	91.407	125.936
2018	35.911	91.678	127.570

Abkürzungen: ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
 Quellen: ZfKD Datenabfrage vom 03.01.2021 (52) – Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland; Gewählte Filter:
 Altersgruppen: 0-85+; Diagnose: Lunge (C33-C34); Geschlecht: männlich, weiblich; Intervall-Länge in
 Jahren: 1, 5, 10; Jahre: 2004-2018

Nach einer anfänglichen leichten Steigung stagniert die 1-Jahresprävalenz des Lungenkarzinoms seit 2013 zwischen 34.000 und 38.000 Fällen. Eine stetige Steigung hingegen lässt sich bei der 5-Jahresprävalenz mit 64.685 Fällen in 2004 und 91.678 Fällen in 2018 und der 10-Jahresinzidenz mit 81.268 Fällen in 2004 und 127.570 Fällen in 2018 feststellen.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die Daten des ZfKD beschreiben Inzidenzen und Prävalenzen bis ins Jahr 2018. Da aktuellere Daten nicht verfügbar sind, stellt diese Quelle die bestverfügbare Evidenz dar. Aufgrund dieser unzureichenden Datenlage ist die Berechnung der Prävalenz und Inzidenz für die nächsten fünf Jahre insgesamt mit Unsicherheit behaftet. Für die Projektion der Daten werden die letzten fünf Jahre (2014-2018) berücksichtigt, um hieraus eine durchschnittliche jährliche Steigerungsrate aus den vier einzelnen jährlichen Steigerungsraten ($(\text{Fallzahl} - \text{Fallzahl}_{\text{Vorjahr}}) / \text{Fallzahl}_{\text{Vorjahr}}$) zu berechnen. Anhand dieser mittleren arithmetischen Wachstumsrate werden die epidemiologischen Kennzahlen für die Folgejahre abgeleitet (siehe

Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland (ICD-10 C33-C34)

Jahr	Inzidenz	1-Jahres- prävalenz	5-Jahres- prävalenz	10-Jahres- prävalenz
2014	56.364	34.986	83.840	115.455
2015	57.586	36.484	86.814	119.379
2016	57.724	36.250	88.689	122.408
2017	58.612	37.127	91.407	125.936
2018	57.218	35.911	91.678	127.570
Wachstumsrate^a	0,38%	0,65%	2,26%	2,53%
2019	57.434	36.146	93.749	130.792
2020	57.650	36.383	95.868	134.096
2021	58.042	36.621	98.034	137.483
2022	58.085	36.860	100.249	140.956
2023	58.304	37.102	102.514	144.517
2024	58.523	37.345	104.830	148.167
2025	58.744	37.589	107.199	151.910
2026	58.965	37.835	109.621	155.747
2027	59.187	38.083	112.098	159.681

a: Durchschnittliche jährliche Steigerungsrate aus den Daten von 2014–2018 des ZfKD, gerundet auf zwei Nachkommastellen.
Abkürzungen: ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten
Quellen: ZfKD-Datenabfrage vom 03.01.2022 (52)

Für das Jahr 2022 und 2027 ergeben sich für die Inzidenzen des Lungenkarzinoms in Deutschland (ICD-10 C33-C34) die Zahlen 58.085 und 59.187. Für die 1-Jahres-Prävalenzen für 2022 und 2027 wurden die Zahlen 36.860 und 38.083 errechnet.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Amivantamab	20 (10-29)	17 (9-26) ^a
a: Entspricht 88,14% aller Patienten der Zielpopulation. Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quellen: Janssen-Cilag GmbH (53)		

Berücksichtigt man die Teilanwendungsgebiete, die vom G-BA vorgegeben wurden (54), ergibt sich folgende Aufteilung.

Tabelle 3-10: Teilanwendungsgebiete für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und EGFR Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie

Teilanwendungsgebiete Charakteristika der Population		Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Amivantamab	Teilanwendungsgebiet A.1 Patienten, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist	17 (9-25)	15 (8-22) ^a
	Teilanwendungsgebiet A.2 Patienten, für die <u>keine</u> weitere Chemotherapie angezeigt ist	3 (1-4)	2 (1-4) ^a
	Gesamt	20 (10-29) ^b	17 (9-26) ^a
a: Entspricht 88,14% aller Patienten der Zielpopulation. b: Es werden für die Berechnung gerundete Werte angenommen. Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quellen: Janssen-Cilag GmbH (53)			

Der Anteil an GKV-Versicherten mit 88,14% leitet sich aus der Zahl der in Deutschland gesetzlich Krankenversicherten mit 73.274.131 GKV-Versicherten im Jahresdurchschnitt 2020 im Verhältnis zur Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes für den 30.06.2021 von 83.129.285 Einwohnern ab (55). Da bisher keine Zahlen für das Jahr 2022 verfügbar sind, wird dieser Anteil auf das Jahr 2022 übertragen.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen

müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Herleitung der Zielpopulation

Amivantamab als Monotherapie 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. Eine orientierende Literaturrecherche zu epidemiologischen Angaben in dieser Indikation hat ergeben, dass sie derzeit noch unzureichend beschrieben ist und hierzu keine verlässlichen Zahlen für Deutschland vorliegen. Für diese Population standen bislang keine zugelassenen zielgerichteten Therapien zur Verfügung. Gemäß der S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms (1) ist Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit diesen seltenen EGFR-Mutationen (Exon-20-ins) eine Therapie wie bei Patienten mit EGFR-Wildtyp anzubieten, für welche eine platinbasierte Behandlung empfohlen wird (1). Die Lebenserwartung nach Versagen platinbasierter Therapien ist gering (im Median 9,9 Monate in der 2. Behandlungslinie, konsistent bei Patienten mit platinbasierter Vortherapie) (45). Aufgrund dieser geringen Lebenserwartung wird zur Bestimmung der Zielpopulation ein inzidenzbasierter Ansatz gewählt und im Folgenden umrissen (siehe Tabelle 3-11). Das schrittweise Vorgehen orientiert sich an vorherigen Beschlüssen des G-BA.

Tabelle 3-11: Übersicht zur Herleitung der Zielpopulation

Schritt	Quelle	Inzidenz/Anteile	Patientenzahl
1	RKI (52); ZfKD-Datenbankabfrage (Deutschland)	Projektion der jährlichen Inzidenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33-34) mit 58.085 Patienten in 2021 (Tabelle 3-8)	58.085
2	Tragende Gründe zum G-BA Beschluss zu Osimertinib vom 17.01.2019 (14)	Anteil der Lungenkarzinom-patienten mit NSCLC bei ungefähr 80,3-82%	46.642-47.630
3	Tragende Gründe zum G-BA Beschluss zu Osimertinib vom 17.01.2019 (14)	Davon 61,6-66,1% der Patienten im Stadium IIIB (nach aktueller Einstufung IIIB/IIIC^a) / IV	28.732-31.483
4	Tragende Gründe zum G-BA Beschluss zu Osimertinib vom 17.01.2019 (14)	Erstlinientherapie bei 76,9-78,5% der Patienten	22.095-24.714
5	Tragende Gründe zum G-BA Beschluss zu Osimertinib vom 17.01.2019 (14)	Anteil von aktivierenden EGFR-Mutationen bei ungefähr 4,9 bis 10,3%	1.083-2.546
6	CRISP-Register (50) (Deutschland)	Anteil von Exon-20-ins bei ungefähr 5,1%	55-130
7	CRISP-Register (50) (Deutschland)	Anteil an Patienten, die in 1. oder 2. Linie Platin erhalten, bei 72%	40-93

Schritt	Quelle	Inzidenz/Anteile	Patientenzahl
8	Nutzenbewertung zu Nintedanib vom 19.12.2014 (56)	Anteil an Patienten, die nach platinbasierten Therapie eine weitere Therapie erhalten, zwischen 25,3 – 31,3%	10-29
<p>a: Stadieneinteilung nach IASLC/UICC8 gültig seit 01.01.2017 (8, 20). Abkürzungen: CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor), Exon-20-ins: aktivierende Exon-20-Insertionsmutationen, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom), RKI: Robert Koch-Institut, ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten Quellen: Janssen-Cilag GmbH (53)</p>			

Schritt 1: Inzidenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33-34)

Das ZfKD des RKI sammelt die Daten aus den deutschen Krebsregistern und stellt Hochrechnungen für epidemiologische Kennzahlen zur Verfügung. In Deutschland stellt es die umfangreichste Quelle für Krebsinzidenzen dar. Bislang liegen allerdings nur Zahlen bis 2018 vor, sodass die Entwicklung der Inzidenz berücksichtigt werden muss. Wie in

Tabelle 3-8 beschrieben, lässt sich eine Inzidenz von **58.085** Lungenkarzinompatienten (ICD-10 C33-34) für 2022 prognostizieren (siehe

Tabelle 3-8).

Schritt 2: Anteil an NSCLC-Patienten

Tabelle 3-12: Übersicht an Quellen zum Anteil an NSCLC-Patienten

Quelle	Studiendesign (Beobachtungszeitraum)	Patientenzahl	Anteil an NSCLC-Patienten
IQWiG zur Prüfung des Scientific Use Files des ZfKD (57)	Datensatz des ZfKD gesammelt aus den deutschen Krebsregistern (2009-2014)	303.976 (ICD-10 C33-34)	73,6-83,6%
ADT 2020 (12)	Registeranalyse mit Daten aus 15 Bundesländern (2000-2018)	218.907 (Lungenkarzinom)	83,6%
Tragende Gründe zum G-BA Beschluss zu Osimertinib vom 17.01.2019 (14)	-	-	80,3-82,0%
Abkürzungen: ADT: Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom), ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten Quellen: Janssen-Cilag GmbH (53)			

Im Jahr 2019 hatte das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) die Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD geprüft und dabei unter anderem das Lungenkarzinom analog zum Dossier zu Nivolumab von 2016 (58) analysiert (57). Hierfür wurde auf den Datensatz des ZfKD mit Daten von 2009 bis 2014 zurückgegriffen. Dieser Datensatz schließt die Landeskrebsregister in Deutschland ein und stellt damit die bestverfügbare Evidenz dar. Insgesamt 303.976 Patienten konnten zur Bestimmung der Histologie herangezogen werden. Es ergab sich ein Anteil von 73,6-83,6% an inzidenten Patienten mit NSCLC.

Eine Erhebung der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) von 2020 mit Beteiligung von 32 klinischen Registern aus 15 Bundesländern, die Datensätze von 2000 bis 2018 berücksichtigt, erlaubt ebenso deutschlandweite Rückschlüsse auf den Anteil von NSCLC-Patienten (12). Der Anteil an Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom (SCLC) wird hier mit 17,4% (n=38.089) von 218.907 Lungenkarzinompatienten angegeben. Daraus folgt ein Anteil von 82,6% an Patienten mit NSCLC (100%-(38.089/218.907)).

In vorangegangenen Verfahren hat sich der G-BA stets auf vorangegangene Beschlüsse bzw. abgeschlossene Verfahren im NSCLC bezogen, um eine einheitliche Betrachtung der Patientenzahlen gewährleisten zu können (14, 59, 60). Hierbei wird eine Spanne von **80,3-82,0%** an Patienten mit NSCLC angegeben. Gemäß dem Vorgehen des G-BA wird weiterhin diese Spanne zur Ableitung der Zielpopulation herangezogen. Daraus folgt eine Spanne von **46.642-47.630** NSCLC-Patienten.

Schritt 3: Stadium IIIB/C, IV

Nach aktueller Stadieneinteilung gemäß IASLC/UICC8, gültig seit 01.01.2017 (1, 8, 20), wird eine Differenzierung des Stadiums IIIB in die Stadien IIIB und IIIC vorgenommen, um die mit dem Stadium IIIC einhergehende schlechtere Prognose abzubilden.

Tabelle 3-13: Übersicht an Quellen zum Anteil an Patienten im Stadium IIIB/C oder IV

Quelle	Studiendesign (Beobachtungszeitraum)	Patientenzahl	Anteil an NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/C, IV
IQWiG zur Prüfung des Scientific Use Files des ZfKD (57)	Datensatz des ZfKD gesammelt aus den deutschen Krebsregistern (2009-2014)	303.976 (ICD-10 C33-34)	59,9-61,1% ^a
Boch et al. 2013 (61)	Beobachtungsstudie zu neudiagnostizierten NSCLC in Zentraleuropa (2009-2010)	732	52,7% ^b
Carrato et al. 2014 (62) EPICILIN-Studie	Beobachtungsstudie zu NSCLC in Europa (2009-2010)	3.508 (513 in Deutschland)	63,7% ^c (für Deutschland)
Tragende Gründe zum G-BA Beschluss zu Osimertinib vom 17.01.2019 (14)	-	-	61,6-66,1%
a: Ausgehend von 109.146 Patienten mit vorhandener Stadieneinteilung. b: Ausgehend von 719 Patienten mit vorhandener Stadieneinteilung. c: Ausgehend von 496 Patienten mit vorhandener Stadieneinteilung. Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom), ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten Quellen: Janssen-Cilag GmbH (53)			

Auch bei der Beschreibung des fortgeschrittenen Stadiums des NSCLC liefert das IQWiG bei der Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files Ergebnisse mit einem Anteil von 59,9-61,1% an inzidenten Patienten im Stadium IIIB (IIIB/C) oder IV an der Gesamtheit der Patienten mit einer Einteilung in ein Stadium (n=109.146) (57).

Des Weiteren publizierten Boch et al. 2013 eine zentraleuropäische Kohortenstudie, welche Neuerkrankungen des NSCLC in der Routineversorgung untersuchte (61). 11,4% (n=82) der Patienten wurde im Stadium IIIB (IIIB/C) diagnostiziert und 41,3% (n=297) im Stadium IV. Zusammen ergibt das einen Anteil von 52,7% (n=379) an NSCLC-Patienten im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium von insgesamt 719 Patienten mit vorliegender Stadieneinteilung.

Carrato et al. 2014 beschreiben in ihrer Publikation zur EPICILIN-Lung Studie, die in Europa durchgeführt worden ist und nicht interventionell angelegt war, für Deutschland mit 513 dokumentierten NSCLC-Fällen, bei denen für 3,3% keine Stadieneinteilung vorlag, einen

Anteil von 21,0% (20,3/(100-3,3)) im Stadium IIIB (IIIB/IIIc) und 42,7% (41,3/(100-3,3)) im Stadium IV, bemessen an der Gesamtheit der Patienten mit einer Einteilung in ein Stadium ($n=513 \cdot (100\% - 3,3\%) = 496$) (62). Insgesamt folgt daraus ein Anteil von 63,7% an NSCLC-Patienten im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.

Der G-BA bleibt in den tragenden Gründen zur Nutzenbewertung von Osimertinib mit seinen Angaben in vorherigen Verfahren konsistent und beziffert den Anteil an Patienten im Stadium IIIB (IIIB/C) oder IV auf **61,6-66,1%** (14). Dieser Wert wird weiterhin zur Ableitung der Zielpopulation herangezogen. Damit liegt eine Spanne von **28.732-31.483** NSCLC-Patienten im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium vor.

Schritt 4: Patienten mit Erstlinientherapie

In den tragenden Gründen zu den Nutzenbewertungen von Ramucirumab und Osimertinib geht der G-BA von einem Anteil von **76,9-78,5%** aus (14, 59). Diese Werte leiten sich aus der oben beschriebenen EPICILIN-Lung-Studie (62) mit 78,53% und einer Analyse des Tumorregisters Lungenkarzinom (TLK) von 2014 mit Daten von 2009 bis 2014 mit 76,9% ab, welche im Dossier zu Nintedanib 2014 beschrieben worden ist (56). Demzufolge erhalten **22.095-24.714** der Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC eine Erstlinientherapie.

Schritt 5: Aktivierende EGFR-Mutationen

Drei Publikationen erlauben die Herleitung des Anteils an aktivierenden EGFR-Mutationen für Deutschland.

Tabelle 3-14: Anteil Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen an der Gesamtpopulation von NSCLC-Patienten

Quelle	Studiendesign (Beobachtungszeitraum)	Patientenzahl	Anteil mit aktivierenden EGFR- Mutationen
Boch et al. 2013 (61)	Beobachtungsstudie zu neudiagnostizierten NSCLC in Zentraleuropa (2009-2010)	732	4,9%
Gahr et al. 2013 (62)	Beobachtungsstudie zu NSCLC in Süddeutschland (2010)	1.201	10,5% ^a
Schuette et al. 2015 (15) REASON-Studie	Beobachtungsstudie zu neudiagnostizierten NSCLC Stadium III/IV in Deutschland (2009-2012)	4.243	10,3% ^b
Tragende Gründe zum G-BA Beschluss zu Osimertinib vom 17.01.2019 (14)	-	-	4,9-10,3%
a: Ausgehend von 1.122 auswertbaren Proben. b: Ausgehend von 4.196 Patienten, die den ein- und Ausschlusskriterien entsprechen.			

Quelle	Studiendesign (Beobachtungszeitraum)	Patientenzahl	Anteil mit aktivierenden EGFR- Mutationen
Abkürzungen: EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor), G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) Quellen: Janssen-Cilag GmbH (53)			

Der G-BA übernimmt die hierin beschriebenen Anteile von **4,9-10,3%**. Damit weisen **1.083-2.546** der NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/C oder IV, die eine Erstlinientherapie erhalten, eine aktivierende EGFR-Mutation auf.

Schritt 6: Exon-20-Insertionsmutationen (Exon-20-ins)

Es können für Deutschland nur zwei Quellen zu Exon-20-ins dargestellt werden.

Tabelle 3-15: Übersicht an Quellen zum Anteil an Patienten mit EGFR Exon-20-ins in Deutschland

Quelle	Studiendesign (Beobachtungszeitraum)	Patientenzahl	Anteil mit EGFR Exon- 20-ins
CRISP (50)	Prospektives klinisches Register zu NSCLC Stadium II-IV in Deutschland (2015-2020)	489 (mit EGFR-Mutation)	5,1%
Heigener et al. 2015 (63), Schuler et al. 2014 (64)	Härtefallprogramm mit Afatinib in fortgeschrittenen NSCLC nach Chemotherapie und Erlotinib-/Gefitinib-Versagen in Deutschland (2010-2013)	573; 391 (auf EGFR-Mutation getestet, davon 83% positiv = 324); 60 (mit seltenen EGFR-Mutationen)	1,2% (4/324)
Abkürzungen: CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor), Exon-20-ins: aktivierende Exon-20-Insertionsmutationen, NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) Quellen: Janssen-Cilag GmbH (53)			

Das offene, nicht interventionelle, prospektive, multizentrische Register CRISP wurde initiiert von der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) und wird durchgeführt von iOMEDICO unter Einbeziehung von Patienten mit NSCLC im Stadium II-IV mit Schwerpunkt auf Biomarker-Tests (66). Im Bericht von 2021 wird auf die Inzidenz der EGFR Exon-20-ins eingegangen (50). Von 489 Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und EGFR-Mutation (nachgewiesen in erster oder zweiter Behandlungslinie) weisen 25 eine Exon-20-ins im EGFR-Gen auf. Das entspricht einem Anteil von **5,1%**. Die vorgelegten Daten des CRISP-Registers deuten zudem darauf hin, dass die Testung auf Exon-20-ins-Mutation noch nicht regelhaft bei allen NSCLC-Patienten durchgeführt wird. Mit der Etablierung und Einführung weiterer zielgerichteter Therapien ist auch mit einem Anstieg der EGFR-Mutationstestung – auch des Exon-20-ins-Mutationsstatus – und somit mit einer wahrscheinlich höheren Positivrate zu rechnen.

Das Härtefallprogramm zu Afatinib, das in Deutschland durchgeführt wurde, beschreibt u. a. den Anteil von EGFR Exon-20-ins-Mutationen mit 1,2% (4/324) mit Bezug auf Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC nach Chemotherapie und Erlotinib-/Gefitinib-Versagen. Die Einschlusskriterien erschweren eine Verallgemeinerung der Ergebnisse, da nicht gesichert ist, dass Patienten mit EGFR Exon-20-ins ein TKI erhalten bzw. aufgrund der schlechten Prognose anteilig nur wenige diese Linie erreichen. Daher wird diese Quelle nicht zur Ableitung der Zielpopulation herangezogen.

Unter Berücksichtigung des Anteils aus CRISP ergibt sich eine Spanne von **55-130** NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/C oder IV, die eine Erstlinientherapie erhalten und EGFR Exon-20-Insertionsmutationen aufweisen.

Schritt 7: Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und EGFR Exon-20-ins, die zur Erst- oder Zweitlinie eine platinbasierte Therapie erhalten

Gemäß Zulassung ist eine platinbasierter Vortherapie Voraussetzung, um Amivantamab einsetzen zu können. Aufgrund der Toxizität platinbasierter Therapien ist davon auszugehen, dass nicht alle in Frage kommenden Patienten hiermit behandelt werden. Daher wird der Anteil an Patienten ermittelt, der tatsächlich mit Platin behandelt wird. Hierzu werden wieder Daten des deutschen CRISP-Registers genutzt (50). Von 25 behandelten Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und EGFR Exon-20-ins-Mutationen (nachgewiesen in erster (n=24) oder zweiter Behandlungslinie (n=1)) erhielten 18 in erster (n=18) oder zweiter Behandlungslinie (n=0) eine platinbasierte Therapie. Das entspricht einem Anteil von **72%**. Bezogen auf die Zielpopulation resultieren hieraus **40-93** Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und EGFR Exon-20-ins und platinbasierter Therapie.

Schritt 8: NSCLC-Patienten, die nach Versagen einer platinbasierten Therapie eine weitere Therapie erhalten

Zu diesem Schritt liegen keine Daten spezifisch zur Population der Patienten mit EGFR Exon-20-ins vor. In der Nutzenbewertung zu Nintedanib vom 19.12.2014 wird der Anteil der Patienten, die nach Versagen einer platinbasierten Therapie eine weitere Therapie erhalten, mit einer Spanne von mindestens 25,3% und maximal 31,3% dargestellt (56). Diese Daten sind einer Registeranalyse und einer Marktforschungsstudie entnommen (56). Somit ergibt sich eine Spanne mit einem Anteil von **25,3-31,3%** für diejenigen Patienten, die nachweislich eine Folgetherapie nach platinbasierter Therapie erhielten.

Werden diese Angaben der Ableitung der Zielpopulation zugrunde gelegt, ist von **10-29** Patienten in Deutschland im Jahr 2022 auszugehen, die der Zulassung von Amivantamab entsprechen.

Teilanwendungsgebiete

Gemäß G-BA-Beratung vom 10.12.2020 (54) unterteilt sich die Zielpopulation in zwei Teilanwendungsgebiete:

A.1: Erwachsene 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.

A.2: Erwachsene 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.

Bezüglich Teilanwendungsgebiet A.2 weist der G-BA darauf hin, dass hiervon Patienten mit einem reduziertem Allgemeinzustand (Eastern Co-operative Oncology Group Performance

Status (ECOG-PS) 3, 4 und ggf. 2) betroffen sind. Analog zum Vorgehen in Modul 3 des Nutzendossiers von Pembrolizumab vom 11.08.2016 (67) werden im Folgenden Patienten mit ECOG-PS 2 zur Hälfte Teilanwendungsgebiet A.1 und zur Hälfte Teilanwendungsgebiet A.2 zugeschrieben, während Patienten mit ECOG-PS 1 oder 2 vollständig Teilanwendungsgebiet A.1 zugeordnet werden.

Aus einer Analyse des CRISP-Registers (50) liegen nur für fünf Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und EGFR Exon-20-ins Daten zum ECOG-PS zum Start der Zweitlinientherapie vor (ECOG-PS 0 bei zwei Patienten; ECOG-PS 2 bei drei Patienten). Für eine solidere Stichprobe wird sich daher näherungsweise auf Patienten ohne EGFR-Mutation nach Versagen einer platinbasierten Vortherapie bezogen. Von 869 dieser Patienten weisen 137 (15,8%) einen ECOG-PS von 0, 356 (41,0%) einen ECOG-PS von 1, 143 (16,5%) einen ECOG-PS von 2 und 17 (2,0%) einen ECOG-PS von 3 auf. Informationen zu den restlichen Patienten bzgl. des ECOG-PS liegen nicht vor. Zieht man nur diejenigen Patienten heran, für die der ECOG-PS bekannt ist (n=653), ergibt sich ein Anteil von **86,4%** $((137+356+143/2)/653)$, für den eine weitere Chemotherapie angezeigt ist (Teilanwendungsgebiet A.1). Das entspricht **9-25** Patienten in Teilanwendungsgebiet A.1 und **1-4** Patienten $(1-86,4%=13,6\%)$ in Teilanwendungsgebiet A.2).

Zur Berechnung der Anzahl der Patienten in der GKV im Jahr 2022, die für eine Behandlung mit Amivantamab in Frage kommen, wurde der aktuelle Jahresdurchschnitt der GKV-Versicherten (von 2020) durch den aktuelle Bevölkerungsstand (von 2021) geteilt. Der Anteil an GKV-Versicherten mit 88,14% leitet sich aus der Zahl der in Deutschland gesetzlich Krankenversicherten mit 73.274.131 GKV-Versicherten im Jahresdurchschnitt 2020 (68) im Verhältnis zur Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes für den 30.06.2021 von 83.129.285 Einwohnern (55) ab.

Die Multiplikation des GKV Anteils mit der Zielpopulation im Jahr 2020 ergab die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation. Die Schätzung für die Gesamtanzahl der GKV-Patienten, die im Jahr 2022 für die Behandlung mit Amivantamab infrage kommen, beträgt somit im Mittelwert **17** mit einer Spanne von **9-26** Patienten (siehe Tabelle 3-9).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Amivantamab	<u>Teilanwendungsgebiet A.1</u> Erwachsene 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, <u>für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist.</u>	nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	15 (8-22)
	<u>Teilanwendungsgebiet A.2</u> Erwachsene 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, <u>für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist.</u>	kein Beleg für einen Zusatznutzen	2 (1-4)
	Gesamt		17 (9-26)^a
<p>a: Entspricht 88,14% aller Patienten der Zielpopulation. Abkürzungen: EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor), GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) Quellen: Janssen-Cilag GmbH (53)</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Amivantamab wurde in Abschnitt 3.2.3 und Abschnitt 3.2.4 hergeleitet. Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen innerhalb des Anwendungsgebiets liegt für das Teilanwendungsgebiet A.1 vor, für das eine weitere Chemotherapie angezeigt ist (siehe Modul 4, Abschnitt 4.4.3). Die Schätzung für die Gesamtanzahl der GKV-Patienten, die im Jahr 2022 für die Behandlung mit Amivantamab

infrage kommen, beträgt somit im Mittelwert **17** mit einer Spanne von **9-26** Patienten (siehe Tabelle 3-9).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Schätzung der Inzidenz und Prävalenz (Abschnitt 3.2.3) basiert auf den Daten von Online-Datenbankabfragen beim ZfKD (52). Um die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation zu bestimmen (Abschnitt 3.2.4), wurde eine orientierende Literaturrecherche mit den Suchbegriffen für „NSCLC“ und „Exon-20“ und den jeweiligen Synonymen in MEDLINE durchgeführt. Zudem wurden G-BA-Dossiers und Beschlüsse zum NSCLC und Leitlinien konsultiert, um Quellen zu identifizieren, die für die Bestimmung der Zielpopulation relevant sein könnten. Da zur Abschätzung des Anteils an EGFR Exon-20-ins für Deutschland und des Anteils an diesen Patienten mit platinbasierten Therapien keine relevanten Quellen identifiziert werden konnten, wird sich hierbei auf eine Erhebung des prospektiven CRISP-Registers (50), welches von der Janssen-Cilag GmbH unterstützt wird, bezogen. Um den Anteil von GKV-Patienten für das Jahr 2022 zu bestimmen, wurde auf die vom Statistischen Bundesamt veröffentlichten Bevölkerungsfortschreibung sowie der vom G-BA empfohlenen Quelle

(Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) - Kennzahlen und Faustformeln) zurückgegriffen (55, 69).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutschen Krebshilfe (DKH). *S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms* [27.10.2021]. 2018. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_1_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). *Lungenkrebs (Bronchialkarzinom)* [16.03.2021]. Robert Koch-Institut (RKI); 2017. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Lungenkrebs/lungenkrebs_node.html.
3. Weinstein IB, Joe A. *Oncogene addiction*. *Cancer Res.* 2008;68(9):3077-3080; discussion 3080.
4. Horn L ER, Gius DR, Kimmelschue KN, Massion PP, Putnam JB, Robinson CG, Carbone DP. *Abeloff's Clinical Oncology, Cancer of the lung: non-small cell lung cancer and small cell lung Cancer*. Elsevier Inc. 2013;5:1143–1192.
5. Hanahan D, Weinberg RA. *Hallmarks of cancer: the next generation*. *Cell.* 2011;144(5):646-674.
6. Lung Cancer Group Cologne (LCGC) am Centrum für Integrierte Onkologie Köln Bonn. *Treibermutationen beim Lungenkrebs* [27.10.2021]. 2021. <https://lungcancergroup.de/molekularpathologie/#treibermutationen>.
7. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). *Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. Korrigierte Fassung vom 17.08.2020* [27.10.2021]. Robert Koch-Institut (RKI); 2020. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?blob=publicationFile.
8. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). *Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen* [27.10.2021]. 2021. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@_@guideline/html/index.html.
9. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. *Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment*. *Mayo Clinic Proceedings.* 2019;94(8):1623-1640.
10. Spiro SG, Gould MK, Colice GL, American College of Chest Physicians. *Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition)*. *Chest.* 2007;132(3 Suppl):149S-160S.

11. Marschner N, Zacharias S, Lordick F, Hegewisch-Becker S, Martens U, Welt A, et al. *Association of Disease Progression With Health-Related Quality of Life Among Adults With Breast, Lung, Pancreatic, and Colorectal Cancer*. *JAMA Netw Open*. 2020;3(3):e200643.
12. Blum T, van Tol KK., Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT). 8. *Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland [27.10.2021]*. 2020. https://download.adt-netzwerk.com/8_qk_2020/8_boqk_2020_lunge.pdf.
13. Tsim S, O'Dowd CA, Milroy R, Davidson S. *Staging of non-small cell lung cancer (NSCLC): a review*. *Respir Med*. 2010;104(12):1767-1774.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom), Datum: 17. Januar 2019 [27.10.2021]*. 2019. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5531/2019-01-17_AM-RL-XII_Osimertinib_D-369_TrG.pdf.
15. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WE, Fischer JR, von der Schulenburg JM, Mezger J, et al. *EGFR mutation status and first-line treatment in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer in Germany: an observational study*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24(8):1254-1261.
16. von Verschuer U, Schnell R, Tessen HW, Eggert J, Binnering A, Spring L, et al. *Treatment, outcome and quality of life of 1239 patients with advanced non-small cell lung cancer - final results from the prospective German TLK cohort study*. *Lung Cancer*. 2017;112:216-224.
17. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, International Academy of Pathology. *Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*: IARC Press; 2004.
18. Zugazagoitia J, Enguita AB, Nunez JA, Iglesias L, Ponce S. *The new IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification from a clinical perspective: current concepts and future prospects*. *J Thorac Dis*. 2014;6(Suppl 5):S526-536.
19. Schnabel PA. *The new WHO classification of lung cancer*. 2016.
20. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. *The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer*. *J Thorac Oncol*. 2016;11(1):39-51.
21. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8, editor: Wiley | Blackwell; 2017.
22. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H, Jr., Stevens CW, American College of Chest Physicians. *Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition)*. *Chest*. 2007;132(3 Suppl):243S-265S.
23. Passlick B, Waller C, Nestle U. *Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom. best practice onkologie*. 2016;5(4):4-14.
24. Wittekind C. *TNM 2010*. *Der Pathologe*. 2010;31(2):153-160.
25. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. *Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship*. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(5):584-594.

26. Bhattacharya P, Dessain SK, Evans TL. *Palliative Care in Lung Cancer: When to Start*. *Curr Oncol Rep*. 2018;20(11):90.
27. Deutsche Krebsgesellschaft. *Therapie nichtkleinzelliger Lungenkarzinome (NSCLC) [27.10.2021]*. ONKO-Internetportal. 2021. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/lungenkrebs/therapie/therapie-och-nichtkleinzelliger-lungenkarzinome-nsclc.html>.
28. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. *The new World Health Organization classification of lung tumours*. *Eur Respir J*. 2001;18(6):1059-1068.
29. Soltermann A, Moch H. *Klinisch relevante Biomarker des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms. Diagnostik, Prognose, Therapie und Prävention*. *The Medical Journal (TMJ)*. 2009;4:26-29.
30. Downey P, Cummins R, Moran M, Gulmann C. *If it's not CK5/6 positive, TTF-1 negative it's not a squamous cell carcinoma of lung*. *APMIS*. 2008;116(6):526-529.
31. Roche Registration Limited. *Fachinformation Avastin® (Bevacizumab). Stand: Januar 2017*. 2017. www.fachinfo.de.
32. AstraZeneca GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Osimertinib (TAGRISSO®) Modul 3 A, Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR, Stand: 28.04.2017 [27.10.2021]*. 2017. p. 20. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1901/2017-04-28_Modul3A_Osimertinib.pdf.
33. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. *Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee [27.10.2021]*. European Society for Medical Oncology (ESMO); 2020. <https://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf>.
34. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, et al. *Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms*. *Pneumologie*. 2011;65(08):e51-e75.
35. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. *Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer*. *N Engl J Med*. 2018;378(2):113-125.
36. Chen Z, Fillmore CM, Hammerman PS, Kim CF, Wong KK. *Non-small-cell lung cancers: a heterogeneous set of diseases*. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(8):535-546.
37. Pennell NA, Arcila ME, Gandara DR, West H. *Biomarker Testing for Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Real-World Issues and Tough Choices*. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019;39:531-542.
38. O'Kane GM, Bradbury PA, Feld R, Leighl NB, Liu G, Pisters KM, et al. *Uncommon EGFR mutations in advanced non-small cell lung cancer*. *Lung Cancer*. 2017;109:137-144.
39. Oxnard GR, Lo PC, Nishino M, Dahlberg SE, Lindeman NI, Butaney M, et al. *Natural history and molecular characteristics of lung cancers harboring EGFR exon 20 insertions*. *J Thorac Oncol*. 2013;8(2):179-184.
40. Lund-Iversen M, Kleinberg L, Fjellbirkeland L, Helland Å, Brustugun OT. *Clinicopathological characteristics of 11 NSCLC patients with EGFR-exon 20 mutations*. *J Thorac Oncol*. 2012;7(9):1471-1473.
41. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al. *NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2021: Featured Updates*

- to the NCCN Guidelines. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2021;19(3):254-266.
42. Seacross Pharma (Europe) Limited. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Pemetrexed Seacross 100mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2021.* 2021.
 43. AxioNovo GmbH. *Fachinformation Docetaxel Axios® 20 mg/ml. Stand: September 2020.* 2020. www.fachinfo.de.
 44. Zhang T, Wan B, Zhao Y, Li C, Liu H, Lv T, et al. *Treatment of uncommon EGFR mutations in non-small cell lung cancer: new evidence and treatment.* Transl Lung Cancer Res. 2019;8(3):302-316.
 45. Christopoulos P, Grohé C, Griesinger F, Falkenstern-Ge RF, Krisam J, Brückner L, et al. *153P Real-world study of NSCLC with EGFR exon 20 insertions.* Journal of Thoracic Oncology. 2021;16(4, Supplement):S780-S781.
 46. Ichihara E, Yasuda H, Takashima Y, Zenke Y, Takeuchi S, Morise M, et al. *Abstract CT106: Phase I/II study of osimertinib in EGFR exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer patients: AEX20.* Cancer Research. 2021;81(13 Supplement):CT106.
 47. Haura EB, Cho BC, Lee JS, Han J-Y, Lee KH, Sanborn RE, et al. *JNJ-61186372 (JNJ-372), an EGFR-cMet bispecific antibody, in EGFR-driven advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).* Journal of clinical oncology. 2019;37(15_suppl):9009-9009.
 48. Chouaid C, Filleron T, Debieuvre D, Perol M, Girard N, Dansin E, et al. *A Real-World Study of Patients with Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer with EGFR Exon 20 Insertion: Clinical Characteristics and Outcomes.* Target Oncol. 2021.
 49. Minchom AR, Girard N, Bazhenova L, Ou S-HI, Gadgeel SM, Trigo J, et al. *Amivantamab compared with real-world therapies in patients with NSCLC with EGFR Exon 20 insertion mutations who have progressed after platinum doublet chemotherapy.* Journal of clinical oncology. 2021;39(15_suppl):9052-9052.
 50. AIO-Studien-gmbH (AIO). *CRISP Special Analysis 2020. Database date: 30-JUN-2020. Date: 29-APR-2021.* 2021.
 51. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 [27.10.2021].* Robert Koch-Institut (RKI); 2016. <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3264/28oaKVmif0wDk.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
 52. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. *Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten für C33+C34 in den Jahren 1999-2018. Letzte Aktualisierung: 21.12.2021.* Robert Koch-Institut (RKI); 2021 [03.01.2022]. www.krebsdaten.de/abfrage.
 53. Janssen-Cilag GmbH. *Herleitung der Zielpopulation für Amivantamab. Eigene Berechnungen vom 05.01.2022.* 2022.
 54. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-316: Amivantamab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit EGFR-Exon-20-Insertionsmutation nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie. Datum: 10.12.2020.* 2020.
 55. Statistisches Bundesamt. *Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerungsstand zum 30.06.2021.* 2021 [03.01.2022]. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft->

- Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html.
56. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Nintedanib (Vargatef®) Modul 3 A, Kombinationstherapie mit Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiviertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie, Stand: 19.12.2014 [27.10.2021].* 2014. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-736/2014-12-19_Modul3A_Nintedanib.pdf.
 57. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *[GA17-02] Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation [27.10.2021].* 2019. <https://www.iqwig.de/projekte/ga17-02.html>.
 58. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Nivolumab (Opdivo®) Modul 3 C, Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nichtkleinzelliges Lungenkarzinom mit nichtplatteneithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen, Stand 28.04.2016 [27.10.2021].* 2016. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1449/2016-04-28_Modul3C_Nivolumab.pdf.
 59. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet), Datum: 1. September 2016 [27.10.2021].* 2016. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3957/2016-09-01_AM-RL-XII_Ramucirumab_nAWG_TrG.pdf.
 60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Dacomitinib, Datum: 17. Oktober 2019 [27.10.2021].* 2019. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6061/2019-10-17_AM-RL-XII_Dacomitinib_D-442_TrG.pdf.
 61. Boch C, Kollmeier J, Roth A, Stephan-Falkenau S, Misch D, Grüning W, et al. *The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study.* BMJ open. 2013;3(4).
 62. Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M, McBride K, Medina J, Cruciani G. *Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study.* Curr Med Res Opin. 2014;30(3):447-461.
 63. Gahr S, Stoehr R, Geissinger E, Ficker JH, Brueckl WM, Gschwendtner A, et al. *EGFR mutational status in a large series of Caucasian European NSCLC patients: data from daily practice.* Br J Cancer. 2013;109(7):1821-1828.
 64. Heigener DF, Schumann C, Sebastian M, Sadjadian P, Stehle I, Märten A, et al. *Afatinib in Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Uncommon EGFR Mutations Pretreated With Reversible EGFR Inhibitors.* Oncologist. 2015;20(10):1167-1174.
 65. Schuler M, Fischer JR, Grohé C, Gütz S, Thomas M, Kimmich M, et al. *Experience with afatinib in patients with non-small cell lung cancer progressing after clinical benefit from gefitinib and erlotinib.* Oncologist. 2014;19(10):1100-1109.
 66. Griesinger F. *CRISP-Register: Test- und Therapierealität bei Lungenkrebs.* Im Focus Onkologie. 2018;21(1):3.

67. MSD SHARP & DOHME GMBH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Modul 3A, Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie, Stand: 11.08.2016 [27.10.2021].* 2016. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1661/2016-08-11_Modul3_Pembrolizumab.pdf.
68. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). *Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2020 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) Stand: 24. März 2021 [09.09.2021].* 2021. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf.
69. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). *Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - KF21BUND. Stand Juli 2021 [27.10.2021].* 2021. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Amivantamab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie	Kontinuierlich in zweiwöchigen Zyklen: Amivantamab 1.050 mg Initialtherapie (Woche 1-4): Woche 1, Tag 1: 350 mg Woche 1, Tag 2: 700 mg Woche 2-4: 1.050 mg Ab Woche 5: Kontinuierlich: 1 x alle 2 Wochen 1.050 mg [für Patienten unter 80 kg]	Erhaltungstherapie: 26 Zyklen	1 Tag je Zyklus ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patienten, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist				
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist	21-Tage-Zyklus: Docetaxel 75 mg/m ² KOF wird 1x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben	17 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Docetaxel + Nintedanib		<u>Nintedanib</u> : 200 mg 2x täglich, die im Abstand von ca. 12 Stunden an den Tagen 2-21 eines 21-tägigen Standardbehandlungszyklus mit Docetaxel eingenommen werden	17 Zyklen	20 Tage je Zyklus
		<u>Docetaxel</u> :	17 Zyklen	1 Tag je Zyklus

		21-Tage-Zyklus: Docetaxel 75 mg/m ² KOF wird 1x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben		
Pemetrexed		21-Tage-Zyklus: Pemetrexed 500 mg/m ² KOF wird 1x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 10 Minuten gegeben	17 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Patienten, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist				
BSC	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-20- ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist	patientenindividuell	patientenindividuell	patientenindividuell
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: In der ersten Behandlungswoche erhalten die Patienten an zwei aufeinander folgenden Tagen eine Infusion. Da diese sich zu einer Gesamtdosis von 1.050 mg äquivalent zu den darauffolgenden Behandlungen summiert und der Dosisplit nur in der ersten Behandlungswoche erfolgt, wird auf eine getrennte Darstellung verzichtet.</p> <p>Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care, EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor), Exon-20-ins: aktivierende Exon-20-Insertionsmutationen, KOF: Körperoberfläche, NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)</p> <p>Quellen: (1-4)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus von Amivantamab

Gemäß Fachinformation ist Amivantamab zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie angezeigt. Patienten mit EGFR-Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Amivantamab bereits eine für diese Mutation zugelassene Therapie erhalten haben. Die Angaben zum Behandlungsmodus für Amivantamab entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von Rybrevant[®]. In der Erhaltungstherapie wird Amivantamab in einem 14-tägigen Zyklus für Patienten unter 80 kg einmal in einer Dosierung von 1.050 mg als intravenöse Infusion über mehrere Stunden verabreicht. Für Patienten über 80 kg wird Amivantamab in einer Dosierung von 1.400 mg verabreicht. Das entspricht einem Behandlungstag pro Zyklus für die Berechnung (2). Für die Angaben zum Körpergewicht (KG) wird auf die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ mit einem durchschnittlichen KG in Höhe von 77 kg zurückgegriffen (5).

Die Fachinformation enthält keine Angabe zur Dauer der Behandlung (2). Die Behandlung wird bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder inakzeptabler Toxizität fortgeführt. Im Folgenden wird daher davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer standardisiert ein Jahr beträgt, was einer maximalen Anzahl von 26 Zyklen entspricht.

Angaben zum Behandlungsmodus von Docetaxel

Die Angaben zum Behandlungsmodus für Docetaxel entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von Docetaxel Axios[®]. Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC wird laut Fachinformation nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie die Gabe von Docetaxel als Monotherapie empfohlen. In einem 21-tägigen Zyklus wird Docetaxel einmal in einer Dosierung von 75 mg/m² Körperoberfläche (KOF) als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht. Das entspricht einem Behandlungstag pro Zyklus für die Berechnung (3).

Die Fachinformation enthält keine Angabe zur Dauer der Behandlung (3). Daher wird im Folgenden davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer standardisiert, ein Jahr beträgt, was einer maximalen Anzahl von 17 Zyklen entspricht.

Angaben zum Behandlungsmodus von Docetaxel in Kombination mit Nintedanib

Nintedanib in Kombination mit Docetaxel wird laut Fachinformation angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie. Die Fachinformation von Nintedanib (1) empfiehlt eine zweimal tägliche Dosierung von jeweils einer 200 mg Weichkapsel (400 mg täglich), die im Abstand von ca. zwölf Stunden an den Tagen 2 bis 21 eines 21-tägigen Standardbehandlungszyklus mit Docetaxel eingenommen wird.

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Nintedanib nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden (1). Dies entspricht einer maximalen Anzahl von 17 Zyklen.

Angaben zum Behandlungsmodus von Pemetrexed

Laut Fachinformation ist Pemetrexed in Monotherapie angezeigt zur Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie (4). Die Fachinformation gibt für Pemetrexed die empfohlene Dosis von 500 mg/m² KOF an, die als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von zehn Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungsmodus verabreicht wird. Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Pemetrexed nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden (4). Dies entspricht einer maximalen Anzahl von 17 Zyklen.

Angaben zu Best Supportive Care

Als BSC wird eine Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Aufgrund der vielfältigen und nicht abschließenden Auswahl der jeweiligen Therapieoptionen, wird auf eine pauschalisierende Quantifizierung der Behandlungsmodi im Folgenden verzichtet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-17). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Amivantamab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie	14-Tage-Zyklus: Amivantamab 1.050 mg [für Patienten unter 80 kg] alle 2 Wochen	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patienten, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist			
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist	21-Tage-Zyklus: Docetaxel 75 mg/m ² KOF wird 1x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben)	17
Docetaxel + Nintedanib		<u>Nintedanib:</u> 200 mg zweimal täglich, die im Abstand von ca. 12 Stunden an den Tagen 2-21 eines 21-tägigen Standardbehandlungszyklus mit Docetaxel eingenommen werden	340 (= 20 Tage je Zyklus)
		<u>Docetaxel:</u> 21-Tage-Zyklus: Docetaxel 75 mg/m ² KOF wird 1x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben)	17
Pemetrexed		21-Tage-Zyklus: Pemetrexed 500 mg/m ² KOF wird 1x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 10 Minuten gegeben	17
Patienten, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist			
BSC	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist	patientenindividuell	patientenindividuell
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care, EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor), Exon-20-ins: aktivierende Exon-20-Insertionsmutationen, KOF: Körperoberfläche, NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) Quellen: (1-4)			

Die Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr wurde wie folgt berechnet:

Amivantamab

Amivantamab wird am ersten Tag eines 14-tägigen Behandlungszyklus verabreicht. Laut Fachinformation ist die Therapie zeitlich nicht begrenzt, weshalb die Behandlungsdauer auf ein Jahr bezogen wird. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht je einem Tag in 26 Zyklen, also maximal 26 Behandlungstagen im Jahr (2).

Docetaxel

Docetaxel wird am ersten Tag eines 21-tägigen Behandlungszyklus verabreicht. Laut Fachinformation ist die Therapie zeitlich nicht begrenzt, weshalb die Behandlungsdauer auf ein Jahr bezogen wird. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht je einem Tag in 17 Zyklen, also maximal 17 Behandlungstagen im Jahr (3).

Docetaxel in Kombination mit Nintedanib

Die Fachinformation von Nintedanib empfiehlt eine zweimal tägliche Dosierung von jeweils einer 200 mg Weichkapsel (400 mg täglich), die im Abstand von ca. zwölf Stunden an den Tagen 2 bis 21 eines 21-tägigen Standardbehandlungszyklus mit Docetaxel eingenommen wird. Laut Fachinformation ist die Therapie zeitlich nicht begrenzt, weshalb die Behandlungsdauer auf ein Jahr bezogen wird. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht je 20 Tage in 17 Zyklen, also maximal 340 Behandlungstagen im Jahr (1).

Pemetrexed

Pemetrexed wird am ersten Tag eines 21-tägigen Behandlungszyklus verabreicht. Laut Fachinformation ist die Therapie zeitlich nicht begrenzt, weshalb die Behandlungsdauer auf ein Jahr bezogen wird. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht je einem Tag in 17 Zyklen, also maximal 17 Behandlungstagen im Jahr (4).

Best Supportive Care

Die Behandlung mit einer BSC-Therapie erfolgt patientenindividuell unterschiedlich.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Amivantamab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie	26	3 x 350 mg → 1.050 mg (3x Rybrevant 350 mg Durchstechflasche)	26 Zyklen x 3 Durchstechflaschen à 350 mg; Gesamtverbrauch = 78 Durchstechflaschen à 350 mg 78 x 350 mg = 27.300 mg

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patienten, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist				
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist	17	75 mg/ m ² x 1,90 m ² = 142,5 mg → 160 mg (2x DOCETAXEL AXIOS 80 mg Durchstechflasche)	17 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 80 mg; Gesamtverbrauch = 34 Durchstechflaschen à 80 mg; 34 x 80 mg = 2.720 mg
Docetaxel + Nintedanib		<u>Nintedanib:</u> 340 (= 20 Tage je Zyklus)	2 x 200 mg → 400 mg (4x VARGATEF 100 mg Boehringer Ing. Weichkapseln)	340 Tage x 4 Weichkapseln à 100 mg; Gesamtverbrauch = 1.360 Weichkapseln à 100 mg, 1.360 x 100 mg = 136.000 mg
		<u>Docetaxel:</u> 17	75 mg/ m ² x 1,90 m ² = 142,5 mg → 160 mg (2x DOCETAXEL AXIOS 80 mg Durchstechflasche)	17 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 80 mg; Gesamtverbrauch = 34 Durchstechflaschen à 80 mg; 34 x 80 mg = 2.720 mg
Pemetrexed		17	500 mg/ m ² x 1,90 m ² = 950 mg → 1.000 mg (2x PEMETREXED Seacross 500 mg Durchstechflasche)	17 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 500 mg; Gesamtverbrauch = 34 Durchstechflaschen à 500 mg, 34 x 500 mg = 17.000 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Patienten, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist				
BSC	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist	365	Einmal täglich	365 Tage/Patient
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care, DDD: Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis), EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor), Exon-20-ins: aktivierende Exon-20-Insertionsmutationen, NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) Quellen: (1-4)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Kalkulationsgrundlagen zur Berechnung des Verbrauchs:

In der Indikation NSCLC ist die Angabe je Quadratmeter (m²) KOF ein übliches Verbrauchsmaß. Zur Berechnung des Verbrauchs in Abhängigkeit von KG oder KOF wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Statistik „Mikrozensus 2017“ zugrunde gelegt (5). Das durchschnittliche KG ist dort mit 77,0 kg beschrieben. Die Körpergröße kann aus dieser Statistik mit 1,72 m entnommen werden. Daraus errechnet sich mit der DuBois-Formel eine KOF von 1,9 m², die angesetzt wird (6). Dies entspricht auch der vom G-BA akzeptierten Vorgehensweise. Hierbei werden die Berechnungen zur Dosierung auf die durchschnittliche KOF und das über die Altersgruppen gewichtete mittlere Durchschnittsgewicht standardisiert.

Unter Verwendung dieses Durchschnittswertes, der Angaben in den Fachinformationen und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr wurden der Verbrauch pro Gabe sowie der Jahresdurchschnittsverbrauch errechnet. Die Verfügbarkeit der verschiedenen Packungsgrößen wurde der Lauer-Taxe (Stand: 15.12.2021) entnommen (7).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch wurde in Form von notwendigen Durchstechflaschen bzw. Weichkapseln und ausschließlich in Milligramm angegeben.

Bei der Berechnung der erforderlichen Mengen der Durchstechflaschen wurde dem G-BA gefolgt, eventuell entstehenden Verwurf rechnerisch mit einzubeziehen. Bei den Weichkapseln wurde tablettengenau gerechnet.

Angaben zu Jahresdurchschnittsverbrauch von Amivantamab:

Amivantamab wird entsprechend der Angaben der Fachinformation am ersten Tag eines 21-tägigen Zyklus als mehrstündige Infusion verabreicht (2). Bei dem zugrunde gelegten durchschnittlichen KG der Patienten von 77,0 kg (5) ergibt sich eine Dosis von 1.050 mg, für die je Behandlungstag drei Durchstechflaschen je 350 mg einzusetzen sind. Die Packungen enthalten jeweils eine Durchstechflasche.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 78 Durchstechflaschen mit 350 mg und somit insgesamt 27.300 mg angesetzt.

Angaben zu Jahresdurchschnittsverbrauch von Docetaxel:

Docetaxel wird entsprechend der Fachinformation jeweils am ersten Tag eines 21-tägigen Zyklus in einer Dosierung von 75 mg/m² KOF verabreicht (3). Bei der zugrunde gelegten KOF eines durchschnittlichen Patienten von 1,9 m², wird in einem Zyklus somit 142,5 mg Docetaxel verabreicht. Dies entspricht einem Verbrauch von zwei Durchstechflaschen à 80 mg Docetaxel pro Zyklus. Bei jährlich maximal 17 Zyklen ergibt sich hieraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 34 Durchstechflaschen à 80 mg Docetaxel für einen erwachsenen Patienten unter Berücksichtigung des Verwurfs. Somit werden insgesamt 2.720 mg als Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient angesetzt.

Angaben zu Jahresdurchschnittsverbrauch von Docetaxel in Kombination mit Nintedanib:

Die Fachinformation von Nintedanib empfiehlt eine zweimal tägliche Dosierung von jeweils einer 200 mg Weichkapsel (400 mg täglich), die im Abstand von ca. 12 Stunden an den Tagen 2 bis 21 eines 21-tägigen Standardbehandlungszyklus mit Docetaxel eingenommen wird (1). Laut Fachinformation ist die Therapie zeitlich nicht begrenzt, weshalb die Behandlungsdauer auf ein Jahr bezogen wird. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht je 20 Tage in 17 Zyklen, also maximal 340 Behandlungstagen im Jahr. Als Durchschnittsverbrauch pro Jahr ergeben sich bei Berücksichtigung von 17 Behandlungszyklen, die sich aus der Kombinationstherapie mit Docetaxel ergeben, somit 340 Dosen x 400 mg = 136.000 mg Nintedanib pro Jahr.

Angaben zu Jahresdurchschnittsverbrauch von Pemetrexed:

Die Fachinformation von Pemetrexed empfiehlt eine Dosierung von 500 mg/m² KOF zu Beginn eines 21-tägigen Zyklus (4).

Bei einer durchschnittlichen KOF von 1,9 m² eines erwachsenen Patienten in Deutschland werden pro Zyklus 950 mg Pemetrexed verabreicht, was einem Verbrauch von zwei Durchstechflasche à 500 mg entspricht. Bei 17 Zyklen ergibt sich für einen erwachsenen Patient ein jährlicher Gesamtverbrauch von 34 Durchstechflaschen à 500 mg Pemetrexed unter Berücksichtigung des Verwurfs. Somit werden insgesamt 17.000 mg als Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient angesetzt.

Angaben zu Jahresdurchschnittsverbrauch von Best Supportive Care:

Auswahl der Behandlung, Behandlungsdauer und Verabreichung von BSC erfolgen patientenindividuell.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Amivantamab	1.847,14 € ^a (Rybrevant [®] , 350 mg, N1, DFL)	1.743,17 € [1,77 € ^b ; 102,20 € ^c]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Patienten, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist		
Docetaxel	585,24 € ^a (Docetaxel axios [®] , 80 mg, N1, DFL)	556,23 € [1,77 € ^b ; 27,24 € ^c]
Nintedanib	2.761,26 € ^a (VARGATEF [®] , 100 mg, N3, WKA)	2759,49 € [1,77 € ^b]
Pemetrexed	279,48 € ^a (Pemetrexed Seacross [®] , 500 mg, N1, DFL)	264,98 € [1,77 € ^b ; 12,73 € ^c]
Patienten, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist		
BSC	Patientenindividuell unterschiedlich	
a: Der Preis stellt den Apothekenabgabepreis dar. b: Apothekenrabatt gemäß § 130 Abs. 1, SGB V. c: Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 1, SGB V. d: Rabatt gemäß § 130a Abs. 3b SGB V. e: Rabatt durch Preisermäßigung gemäß § 130a Abs. 3a SGB V. Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care, DFL: Durchstechflasche, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die aufgeführten Angaben zu Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie Preisinformation und die jeweiligen Abschläge der in Tabelle 3-20 genannten Präparate aller relevanten Therapien werden der Lauer-Taxe entnommen (Stand 15.12.2021) (7). Die angegebenen Kosten wurden nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte vom Apothekenabgabepreis (AVP) notiert. Folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte werden, sofern zutreffend, zur Ermittlung der realen Kosten von dem jeweiligen AVP abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 Euro für verschreibungspflichtige Präparate)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7% für patentgeschützte Produkte; 6% für festbetragsregelnde Produkte); ggf. in Verbindung mit § 130a Abs. 3b SGB V (6%+10% für nicht festbetragsgebundene generische Arzneimittel)

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt in Höhe von 10%)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium)

Die aufgeführten Abschläge werden sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei den Handelsformen der zweckmäßigen Vergleichstherapien sowie bei den weiteren Arzneimitteln im Anwendungsgebiet berücksichtigt. Es werden für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten nur in der Lauer-Taxe gelistete und im Verkehr befindliche Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße berücksichtigt. Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen sind oder die (re-) importiert wurden, werden ausgeschlossen. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten der Präparate wird jeweils die für die GKV kostengünstigste Packung bzw. Packungskombination, die zur adäquaten Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauchs nötig ist, herangezogen. Mit den in Tabelle 3-20 angeführten Preisen werden alle weiteren Berechnungen durchgeführt.

Bei intravenös zu verabreichenden Substanzen wird der Jahresdurchschnittsverbrauch berechnet, indem die für die Gabe notwendigen Packungen bzw. Kombinationen von Packungen auf Basis der benötigten mg zugrunde gelegt wurden. Bei Injektionslösungen wurde der Verwurf berücksichtigt. Bei Substanzen in Tablettenform wird der Bedarf tablettengenau berechnet und der Preis für die Einzeltablette durch die Formel (AVP minus gesetzliche Rabatte)/Anzahl Tabletten pro Packung berechnet. Preise werden auf zwei Dezimalstellen gerundet.

Rybrevant® (Amivantamab) ist in einer Packungsgröße auf dem deutschen Markt verfügbar. Es liegt ein Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (entspricht dem Klinik-einkaufspreis) in Höhe von 1.460,00 € pro Durchstechflasche à 350 mg zugrunde. Bei stationärem Einsatz fällt Mehrwertsteuer in Höhe von 277,40 € (19%) an. Bei ambulanter Abgabe sind zusätzlich zum Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers von 1.460 € die Handelsstufen in Höhe von 38,50 € Großhandelszuschlag, 53,72 € Apothekenzuschlag sowie 294,92 € Mehrwertsteuer im AVP von 1.847,14 € enthalten.

Zur Errechnung des Netto-AVP wird der Apothekenrabatt in Höhe von 1,77 € sowie der Herstellerrabatt für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel in Höhe von 102,20 € in Abzug gebracht.

350 mg (1 Stück): 1.847,14 € - 1,77 € - 102,20 € = 1.743,17 €

Die Wirkstoffe der zVT werden analog auf Basis der Preise in der Lauer-Taxe mit Stand 15.12.2021 mit einem AVP abzüglich der gesetzlichen Rabatte berechnet.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Amivantamab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1x pro Behandlung	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patienten, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist				
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1x pro Behandlung	17
Docetaxel + Nintedanib		<u>Docetaxel</u> : Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1x pro Behandlung	17
		<u>Nintedanib</u> : -	-	-
Pemetrexed		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1 x pro Behandlung	17
Patienten, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist				
BSC	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist	Patientenindividuell unterschiedlich		
Abkürzungen: 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) Quellen: (1-4)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

In der Tabelle 3-21 werden nur die Kosten, die sich aus der Hilfstaxe (8) ergeben, als zusätzliche GKV-Leistungen aufgeführt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, Kosten für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen) sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

Die für eine Therapie mit Amivantamab zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden der Hilfstaxe entnommen (2, 8). Es ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern. Für die o. g. Präparate der zVT, Docetaxel, Docetaxel + Nintedanib und Pemetrexed, fallen jeweils Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung an (1, 3, 4).

Testung auf eine EGFR-Mutation

Die Testung des Mutationsstatus stellt eine optimierte Entscheidungsgrundlage für die Einleitung einer Therapie beim fortgeschrittenen NSCLC dar. Entsprechend der deutschen S3-Leitlinie sollen anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes/der Tumorzellen von allen nicht kurativ behandelbaren nicht plattenepithelialen NSCLC-Patienten molekularpathologische Untersuchungen hinsichtlich aller therapeutisch relevanten molekularen Veränderungen (nach gegenwärtigem Stand vor Erstlinien-Behandlung als Mindestanforderung EGFR-Mutationen in den Exonen 18-21, ALK-Fusionen und ROS1-Fusionen, BRAF V600 Mutationen) eingeleitet werden (9). Auch von den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für medizinische Onkologie (ESMO) und des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) wird die Testung auf das Vorliegen von Mutationen als Basis für die weitere Behandlungsentscheidung empfohlen (10-12).

Beim zu bewertenden Arzneimittel Amivantamab handelt es sich zudem um eine zielgerichtete Therapie bei Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, vor deren Anwendung eine Testung auf den EGFR Exon-20-Insertionsmutationsstatus und ein entsprechend positiver Nachweis laut der Fachinformation erfolgen muss (2). Die Testung des Mutationsstatus kann somit als Routineuntersuchung vor Beginn jeder Therapie bei Patienten mit metastasiertem NSCLC angesehen werden, die dafür zusätzlich notwendigen GKV-Kosten werden im nachfolgenden nicht aufgeführt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-21 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Herstellung einer Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	71,00 €
Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	81,00 €
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der „Arbeitspreis“ zur Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung bzw. einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern wurde dem „Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitung aus Stoffen (§ 4 und 5 Arzneimittelpreisverordnung) – Hilfstaxe“ mit Gültigkeit ab 01.10.2009 und 11. Ergänzungsvereinbarung zum 01.03.2020 entnommen. Hierin wird in der Anlage 3 Teil 2 Ziffer 8 festgelegt, dass für die Herstellung einer Lösung mit monoklonalen Antikörpern pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 € abrechnungsfähig ist. Analog für zytostatikahaltige, parenterale Lösungen sind 81,00 € abrechnungsfähig (13).

Geben Sie in Tabelle 3-23 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-21 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-22 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Amivantamab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	26 x 71,00 € = 1.846,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patienten, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist			
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	17 x 81,00 € = 1.377,00 €
Docetaxel+Nintedanib		<u>Docetaxel:</u> Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	17 x 81,00 € = 1.377,00 €
		<u>Nintedanib:</u> -	-
Pemetrexed		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	17 x 81,00 € = 1.377,00 €
Patienten, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist			
BSC	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist	Patientenindividuell unterschiedlich	
Abkürzungen: 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) Quellen: (1-4)			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-24 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Amivantamab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie	135.967,26 €	-	1.846,00 €	137.813,26 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patienten, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist					
Docetaxel					
= Gesamtkosten	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist	18.911,82 €	-	1.377,00 €	20.288,82 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Docetaxel in Kombination mit Nintedanib					
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist	18.911,82 €	-	1.377,00 €	20.288,82 €
+Nintedanib		31.280,00 €	-	-	31.280,00 €
= Gesamtkosten		50.191,82 €	-	1.377,00 €	51.568,82 €
Pemetrexed					
= Gesamtkosten	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist	9.009,32 €		1.377,00 €	10.386,32 €
Patienten, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist					
BSC	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist	Patientenindividuell unterschiedlich			
Abkürzungen: 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)					

Zur Berechnung der jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient wurde die benötigte Anzahl an Tabletten/Infusionslösungen pro Jahr aus dem Jahresverbrauch ermittelt. Anhand der wirtschaftlichsten Packungspreise wurde der gerundete Preis auf zwei Dezimalstellen pro Stück kalkuliert, der anschließend mit der Anzahl der Tabletten/Infusionslösungen pro Jahr multipliziert wurde. Zur besseren Nachvollziehbarkeit der Berechnungen wurde jeweils mit den gerundeten Preisen gerechnet.

Zu bewertendes Arzneimittel

Amivantamab

Tabelle 3-25: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Amivantamab

Wirkstoffstärke / Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahresbedarf	Preis pro Tablette in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Tabletten/ Jahr	Jahrestherapiekosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
350 mg x 1	1.743,17 €	27.300 mg	1.743,17 €	78	135.967,26 €

Zusatzkosten

Als Zusatzkosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) fallen im Rahmen der Erhaltungstherapie 1.846,00 € im Jahr (365 Tage) an.

Jahrestherapiekosten pro Patient inklusive GKV-Leistungen

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 137.813,26 € für Amivantamab.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Docetaxel

Tabelle 3-26: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Docetaxel

Wirkstoffstärke / Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahresbedarf	Preis pro Tablette in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Tabletten/ Jahr	Jahrestherapiekosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
80 mg x 1	556,23 €	2.720 mg	556,23 €	34	18.911,82 €

Zusatzkosten

Als Zusatzkosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) fallen im Rahmen der Erhaltungstherapie 1.377,00 € im Jahr (365 Tage) an.

Jahrestherapiekosten pro Patient inklusive GKV-Leistungen

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 20.288,82 € für Docetaxel.

Docetaxel in Kombination mit Nintedanib

Tabelle 3-27: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Nintedanib in Kombination mit Docetaxel

Nintedanib

Wirkstoffstärke / Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahresbedarf	Preis pro Tablette in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Tabletten/ Jahr	Jahrestherapiekosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
100 mg x 120	2.759,49 €	136.000 mg	23,00 €	1360	31.280,00€

Zusatzkosten

Es fallen keine Zusatzkosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) an.

Jahrestherapiekosten pro Patient inklusive GKV-Leistungen

Daraus ergeben sich für Nintedanib GKV-Gesamtkosten in Höhe von 31.280,00 €. Für die Kombination Docetaxel+Nintedanib ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 51.568,82 €.

Pemetrexed

Tabelle 3-28: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Pemetrexed

Wirkstoffstärke / Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahresbedarf	Preis pro Tablette in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Tabletten/ Jahr	Jahrestherapiekosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
500 mg x 1	264,98 €	17.000 mg	264,98 €	34	9.009,32€

Zusatzkosten

Als Zusatzkosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) fallen im Rahmen der Erhaltungstherapie 1.377,00 € im Jahr (365 Tage) an.

Jahrestherapiekosten pro Patient inklusive GKV-Leistungen

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 10.386,32 €.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Zielpopulation von Amivantamab sind erwachsene 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.

Prävalenz/Inzidenz und Versorgungsanteil

Die Zahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurde in Abschnitt 3.2.5 auf insgesamt 9 bis 26 Patienten geschätzt. Amivantamab steht allen Patienten in der Zielpopulation grundsätzlich zur Verfügung. Es besteht die Möglichkeit, dass Patienten sich individuell auf Grund ihres palliativen Erkrankungszustandes gegen jegliche Therapie entscheiden. Die Auswirkungen auf den Versorgungsanteil sind nicht abschätzbar.

Kontraindikationen gemäß Fachinformation

Amivantamab ist gemäß Fachinformation (2) in den folgenden Fällen kontraindiziert:

- Überempfindlichkeit gegen den (die) Wirkstoff(e) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Frauen im gebärfähigen Alter sollten während und für 3 Monate nach Beendigung der Amivantamab-Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden.

Rate an Therapieabbrüchen gemäß Fachinformation

In der Studie CHRYSALIS brachen zum 3. Datenschnitt 11,8% der Patienten die Behandlung mit Amivantamab als Monotherapie auf Grund von unerwünschten Ereignissen ab.

Ambulante und stationäre Versorgung

Amivantamab in der Monotherapie kann sowohl ambulant als auch stationär eingesetzt werden. Eine 7 ml-Flasche des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 350 mg Amivantamab.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ein genauer Versorgungsanteil ist derzeit noch nicht ermittelbar.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zum Behandlungsmodus und zusätzlich notwendigen Leistungen zulasten der GKV sind den Fachinformationen der genannten Arzneimittel sowie der Hilfstaxe entnommen. Die Kosten der aufgeführten Arzneimittel sind gemäß Lauer-Taxe angegeben, zuletzt abgefragt am 15.12.2021 (7).

Die Kostenberechnungen beruhen auf den Angaben aus den Fachinformationen und dem Mikrozensus 2017 bei Dosierungen abhängig vom KG oder der KOF (5). Die Angaben zum Versorgungsanteil unterliegen der unternehmenseigenen Schätzung.

Zur Abrechnung der Herstellung von parenteraler Lösung wurde der Vertrag über die „Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen Anlage 3 Teil 2 Ziffer 8“ herangezogen (13).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Boehringer Ingelheim International GmbH. *Fachinformation Vargatef[®] Weichkapseln*. Stand: April 2021. 2021. www.fachinfo.de.
2. Janssen-Cilag International N. V. *Fachinformation Rybrevant[®] 350 mg*. Stand: Dezember 2021. 2021. www.fachinfo.de.
3. AxioNovo GmbH. *Fachinformation Docetaxel Axios[®] 20 mg/ml*. Stand: September 2020. 2020. www.fachinfo.de.
4. Seacross Pharma (Europe) Limited. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Pemetrexed Seacross 100mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*. Stand: Februar 2021. 2021.
5. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). *Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2017* [27.10.2021]. 2018. https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile.
6. Du Bois D, Du Bois EF. *A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known*. 1916. *Nutrition*. 1989;5(5):303-311; discussion 312-303.
7. Lauer-Fischer GmbH. *LAUER-TAXE[®] Online 4.0*, Stand 15.12.2021 [14.12.2021]. 2021. https://www.cgm.com/deu_de/produkte/apotheke/lauer-taxe.html.
8. GKV-Spitzenverband. *Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand 1. März 2020. Anlage 3 Teil 1: Allgemeine Bestimmungen für die Preisbildung* [27.10.2021]. 2021. https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/AM_20200301_Gesamtversion_Anlage_3_idF_der_10.Ergaenzungsvereinbarung.pdf.
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). *Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen* [27.10.2021]. 2021. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@_@guideline/html/index.html.
10. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. *Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv192-iv237.

11. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. *Correction to: "Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up"*. *Ann Oncol.* 2019;30(5):863-870.
12. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al. *NCCN Guidelines Insights: Non–Small Cell Lung Cancer, Version 2.2021: Featured Updates to the NCCN Guidelines*. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* 2021;19(3):254-266.
13. GKV-Spitzenverband. *Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Änderungsfassung mit Stand 31. Januar 2018 [27.10.2021].* 2018. [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/hilfstaxe/Hilfstaxe Anlage 3 idF des rechtskraeftigen Schiedsspruches 31.01.2018.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/hilfstaxe/Hilfstaxe_Anlage_3_idF_des_rechtskraeftigen_Schiedsspruches_31.01.2018.pdf).

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zu einer qualitätsgesicherten Anwendung von Rybrevant® 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sind der behördlich genehmigten Fachinformation entnommen (1).

Rybrevant® als Monotherapie 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.

Dosierung und Art der 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 3-29 angegeben, das Dosierungsschema ist in Tabelle 3-30 aufgeführt (siehe unten „Infusionsgeschwindigkeiten“).

Tabelle 3-29: Empfohlene Dosis von Rybrevant®

Körpergewicht des Patienten (Ausgangswert ^a)	Empfohlene Dosis	Anzahl der Durchstechflaschen
Unter 80 kg	1.050 mg	3
80 kg oder mehr	1.400 mg	4

a: Bei Änderung des Körpergewichts während der Therapie ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

Tabelle 3-30: 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 3-31 wieder zu beginnen. Siehe auch spezifische Dosisänderungen für spezifische Nebenwirkungen unter Tabelle 3-31.

Tabelle 3-31: 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	

Infusionsbedingte Reaktionen

Unterbrechen Sie die Infusion bei den ersten Anzeichen einer IRR. Zusätzliche unterstützende Arzneimittel (z. B. zusätzliche Glukokortikoide, Antihistaminika, Antipyretika und Antiemetika) sollen je nach klinischer Indikation angewendet werden.

- Grad 1-3 (leicht bis schwer): Nach Abklingen der Symptome wird die Infusion mit 50% der vorherigen Geschwindigkeit fortgesetzt. Wenn keine zusätzlichen Symptome auftreten, kann die Geschwindigkeit entsprechend der empfohlenen Infusionsgeschwindigkeit (siehe Tabelle 3-33) erhöht werden. Begleitmedikation soll mit der nächsten Dosis angewendet werden (siehe Tabelle 3-32).
- Wiederholt Grad 3 oder Grad 4 (lebensbedrohlich): Rybrevant[®] dauerhaft absetzen.

Haut- und Nagelreaktionen

Wenn der Patient eine Haut- oder Nagelreaktion Grad 2 entwickelt, soll eine unterstützende Behandlung eingeleitet werden; wenn nach 2 Wochen keine Besserung eintritt, soll eine Dosisreduktion erwogen werden (siehe Tabelle 3-31). Wenn der Patient eine Haut- oder Nagelreaktion Grad 3 entwickelt, soll eine unterstützende Behandlung eingeleitet und eine Unterbrechung der Anwendung von Rybrevant[®] in Erwägung gezogen werden, bis die Nebenwirkung nachlässt. Sobald die Haut- oder Nagelreaktion auf \leq Grad 2 abgeklungen ist, soll die Behandlung mit Rybrevant[®] mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden. Wenn der Patient Hautreaktionen Grad 4 (einschließlich toxischer epidermaler Nekrolyse [TEN]) entwickelt, muss Rybrevant[®] dauerhaft abgesetzt werden.

Interstitielle Lungenerkrankung

Wenn der Patient eine interstitielle Lungenerkrankung (interstitial lung disease, ILD) oder ILD-ähnliche Nebenwirkungen (z. B. Pneumonitis) entwickelt, muss Rybrevant[®] dauerhaft abgesetzt werden.

Empfohlene Begleitmedikation

Vor der Erstinfusion (Woche 1, Tage 1 und 2) sollen Antihistaminika, Antipyretika und Glukokortikoide angewendet werden, um das Risiko für das Auftreten von IRRs zu reduzieren (siehe Tabelle 3-32). Bei den anschließenden Dosen ist die Gabe von Antihistaminika und Antipyretika erforderlich. Antiemetika sind nach Bedarf anzuwenden.

Tabelle 3-32: Dosierungsschema der Prämedikation

Prämedikation	Dosis	Art der Anwendung	Empfohlenes Dosierungsfenster vor der Anwendung von Rybrevant®
Antihistaminika*	Diphenhydramin (25 bis 50 mg) oder Äquivalent	intravenös	15 bis 30 Minuten
		oral	30 bis 60 Minuten
Antipyretika*	Paracetamol/Acetaminophen (650 bis 1.000 mg)	intravenös	15 bis 30 Minuten
		oral	30 bis 60 Minuten
Glukokortikoide‡	Dexamethason (10 mg) oder Methylprednisolon (40 mg) oder Äquivalent	intravenös	45 bis 60 Minuten

* Bei allen Dosen erforderlich.
‡ Erforderlich bei der ersten Dosis (Woche 1, Tage 1 und 2); fakultativ bei den nachfolgenden Dosen.

Besondere Patientengruppen*Kinder und Jugendliche*

Es gibt im Anwendungsgebiet des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms keinen relevanten Einsatz von Amivantamab bei Kindern und Jugendlichen.

Ältere Patienten

Es sind keine Dosisanpassungen erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine formalen Studien zu Amivantamab bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen ist bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist Vorsicht geboten, da die Anwendung von Amivantamab bei dieser Patientenpopulation nicht untersucht wurde. Wenn mit der Behandlung begonnen wird, sollen die Patienten auf Nebenwirkungen überwacht und die Dosis entsprechend den oben genannten Empfehlungen angepasst werden.

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine formalen Studien zu Amivantamab bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen ist bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung ist Vorsicht geboten, da die Anwendung von Amivantamab bei dieser Patientenpopulation nicht untersucht wurde. Wenn mit der Behandlung begonnen wird, sollen die Patienten auf Nebenwirkungen überwacht und die Dosis entsprechend den oben genannten Empfehlungen angepasst werden.

Art der Anwendung

Rybrevant[®] ist zur intravenösen Anwendung. Es wird als intravenöse Infusion nach Verdünnung mit steriler 5%iger Glukoselösung oder 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) angewendet. Bei der Anwendung von Rybrevant[®] muss ein Inline-Filter verwendet werden.

Infusionsgeschwindigkeiten

Nach Verdünnung ist die Infusion intravenös mit den in Tabelle 3-33 unten angegebenen Infusionsgeschwindigkeiten zu verabreichen. Aufgrund der Häufigkeit von IRRs bei der ersten Dosis soll Amivantamab in Woche 1 und Woche 2 in eine periphere Vene infundiert werden; in den darauffolgenden Wochen kann die Infusion über einen zentralen Zugang erfolgen, wenn das Risiko einer IRR geringer ist. Es wird empfohlen, die erste Dosis so kurz wie möglich vor der Anwendung vorzubereiten, da so die Wahrscheinlichkeit erhöht wird, dass die Infusion im Falle einer IRR abgeschlossen werden kann.

Tabelle 3-33: Infusionsgeschwindigkeiten für die Anwendung von Rybrevant[®]

Woche	Dosis (pro 250-ml-Beutel)	Anfängliche Infusions- geschwindigkeit	Anschließende Infusions- geschwindigkeit [‡]
1.050-mg-Dosis			
Woche 1 (Infusionsdosis aufgeteilt)			
Woche 1 Tag 1	350 mg	50 ml/Std.	75 ml/Std.
Woche 1 Tag 2	700 mg	50 ml/Std.	75 ml/Std.
Woche 2	1.050 mg	85 ml/Std.	
Anschließende Wochen*	1.050 mg	125 ml/Std.	
1.400-mg-Dosis			
Woche 1 (Infusionsdosis aufgeteilt)			
Woche 1 Tag 1	350 mg	50 ml/Std.	75 ml/Std.
Woche 1 Tag 2	1.050 mg	35 ml/Stunde	50 ml/Std.
Woche 2	1.400 mg	65 ml/Std.	
Woche 3	1.400 mg	85 ml/Std.	
Anschließende Wochen*	1.400 mg	125 ml/Std.	
* Nach Woche 5 werden die Patienten alle 2 Wochen behandelt.			
[‡] Treten keine IRRs auf, wird die anfängliche Infusionsgeschwindigkeit nach 2 Stunden auf die anschließende Infusionsgeschwindigkeit erhöht.			
IRR: infusionsbedingte Reaktionen			

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen (IRRs) traten bei Patienten, die mit Amivantamab behandelt wurden, häufig auf.

Vor der ersten Infusion (Woche 1) sollen Antihistaminika, Antipyretika und Glukokortikoide angewendet werden, um das Risiko für das Auftreten von IRRs zu reduzieren. Bei den anschließenden Dosen sollen Antihistaminika und Antipyretika angewendet werden. Bei der ersten Infusion in Woche 1 soll die Infusionsdosis auf die Tage 1 und 2 aufgeteilt werden.

Die Patienten sollen in einer Umgebung behandelt werden, die über eine angemessene medizinische Ausrüstung und Unterstützung zur Behandlung von IRRs verfügt. Die Infusionen sind bei den ersten Anzeichen einer IRR jeglichen Schweregrades zu unterbrechen und entsprechende Arzneimittel nach Unterbrechung der Infusion entsprechend dem klinischen Befund anzuwenden. Nach Abklingen der Symptome sollte die Infusion mit 50% der vorherigen Geschwindigkeit fortgesetzt werden. Bei wiederholtem Auftreten von IRRs Grad 3 oder 4 soll Rybrevant[®] dauerhaft abgesetzt werden.

Interstitielle Lungenerkrankung

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD) oder ILD-ähnliche Nebenwirkungen (z. B. Pneumonitis) wurden bei Patienten, die mit Amivantamab behandelt wurden, berichtet. Die Patienten sollen auf Symptome, die auf eine ILD/Pneumonitis hinweisen (z. B. Dyspnoe, Husten, Fieber), überwacht werden. Wenn Symptome auftreten, soll die Behandlung mit Rybrevant[®] unterbrochen werden, bis diese Symptome untersucht worden sind. Bei Verdacht auf ILD soll eine Beurteilung durchgeführt und gegebenenfalls eine geeignete Behandlung eingeleitet werden. Rybrevant[®] soll bei Patienten mit bestätigter ILD dauerhaft abgesetzt werden.

Haut- und Nagelreaktionen

Ausschlag (einschließlich akneiformer Dermatitis), Juckreiz und trockene Haut traten bei Patienten, die mit Amivantamab behandelt wurden, auf. Die Patienten sollen angewiesen werden, sich während und für 2 Monate nach der Rybrevant[®]-Therapie nur eingeschränkt der Sonne auszusetzen. Schutzkleidung und die Verwendung von UVA/UVB-Breitband-Sonnenschutzmitteln sind empfehlenswert. Für trockene Stellen wird eine alkoholfreie Hautpflegecreme empfohlen. Wenn Hautreaktionen auftreten, sollen topische Kortikosteroide und topische und/oder orale Antibiotika angewendet werden. Bei Nebenwirkungen vom Grad 3 oder Grad 2, die schlecht toleriert werden, sollen auch systemische Antibiotika und orale Steroide angewendet werden. Patienten mit schwerem Ausschlag, der ein atypisches Aussehen oder eine atypische Verteilung aufweist oder bei dem innerhalb von 2 Wochen keine Besserung eintritt, sollen umgehend an einen Dermatologen überwiesen werden. Je nach Schweregrad soll die Dosis von Rybrevant[®] reduziert, unterbrochen oder Rybrevant[®] dauerhaft abgesetzt werden.

Über toxische epidermale Nekrolyse (TEN) wurde berichtet. Die Behandlung mit diesem Arzneimittel soll abgebrochen werden, wenn eine TEN bestätigt ist.

Augenerkrankungen

Augenerkrankungen, einschließlich Keratitis, traten bei Patienten, die mit Amivantamab behandelt wurden, auf. Patienten mit sich verschlechternder Augensymptomatik sollen umgehend an einen Ophthalmologen überwiesen werden und keine Kontaktlinsen tragen, bis die Symptome beurteilt wurden.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“. Dieses Arzneimittel kann in 0,9%iger Natriumchlorid-Infusionslösung (9 mg/ml) verdünnt werden. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten unter Natrium kontrollierter Diät.

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.

Impfstoffe

Es liegen keine klinischen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Impfungen bei Patienten vor, die mit Amivantamab behandelt werden. Vermeiden Sie die Anwendung von Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen während der Behandlung mit Amivantamab.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Amivantamab und bis 3 Monate nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

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. Die Anwendung von EGFR- und MET-Inhibitormolekülen bei trächtigen Tieren führte zu einer erhöhten Inzidenz an embryofetalen Entwicklungsstörungen, embryonaler Sterblichkeit und Aborten. Aufgrund seines Wirkmechanismus und der Ergebnisse im Tiermodell könnte Amivantamab daher zu einer Schädigung des Fetus führen, wenn es bei Schwangeren angewendet wird. 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. Wenn die Patientin während der Anwendung dieses Arzneimittels schwanger wird, muss sie über das mögliche Risiko für den Fetus aufgeklärt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Amivantamab beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Humane IgGs gehen bekanntermaßen in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch über und fallen kurz darauf auf einen niedrigen Spiegel ab. Während dieser kurzen Zeit unmittelbar nach der Geburt kann ein Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden, auch wenn die IgGs wahrscheinlich im Magen-Darm-Trakt des gestillten Kindes abgebaut und nicht resorbiert werden. 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.

Fertilität

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.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen, unabhängig vom Schweregrad, waren Ausschlag (76%), infusionsbedingte Reaktionen (67%), Nageltoxizität (47%), Hypoalbuminämie (31%), Ödeme (26%), Ermüdung (26%), Stomatitis (24%), Übelkeit (23%) und Obstipation (23%). Zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen gehörten ILD (1,3%), IRRs (1,1%) und Ausschlag (1,1%). Bei drei Prozent der Patienten wurde Rybrevant[®] aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zum Absetzen der Behandlung führten, waren IRRs (1,1%), ILD (0,5%) und Nageltoxizität (0,5%).

Tabelle 3-34 gibt einen Überblick über die Nebenwirkungen bei Patienten, die Amivantamab erhielten. Die Daten basieren auf der Anwendung von Amivantamab bei 380 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie. Die Patienten erhielten 1.050 mg Amivantamab (bei Patienten < 80 kg) oder 1.400 mg Amivantamab (bei Patienten \geq 80 kg). Die Exposition gegenüber Amivantamab betrug im Median 4,1 Monate (Spanne: 0,0 bis 39,7 Monate).

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien beobachtet wurden, sind nach Häufigkeitskategorie aufgeführt (siehe unten). Häufigkeitskategorien sind folgendermaßen definiert: sehr häufig (\geq 1/10); häufig (\geq 1/100, < 1/10); gelegentlich (\geq 1/1.000, < 1/100); selten (\geq 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb der einzelnen Häufigkeitskategorien sind die Nebenwirkungen absteigend nach ihrem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 3-34: Nebenwirkungen bei Patienten, die Amivantamab erhielten

Systemorganklasse Nebenwirkungen	Häufigkeit	Alle Grade (%)	Grad 3-4 (%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Hypoalbuminämie ^a	Sehr häufig	31	2*
verminderter Appetit		16	0,5*
Hypokalzämie		10	0,3*
Erkrankungen des Nervensystems			
Schwindelgefühl ^b	Sehr häufig	13	0,3*
Augenerkrankungen			
Sehverschlechterung ^c	Häufig	3	0
Wimpernwachstum ^d		1	0
sonstige Augenerkrankungen ^e		6	0
Keratitis	Gelegentlich	0,5	0
Uveitis		0,3	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
interstitielle Lungenerkrankung ^f	Häufig	3	0,5*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Diarrhö	Sehr häufig	11	2*
Stomatitis ^g		24	0,5*
Übelkeit		23	0,5*
Obstipation		23	0
Erbrechen		12	0,5*
Abdominalschmerz ^h	Häufig	9	0,8*
Leber- und Gallenerkrankungen			
erhöhte Alaninaminotransferase	Sehr häufig	15	2
erhöhte Aspartataminotransferase		13	1
erhöhte alkalische Phosphatase im Blut		12	0,5*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Ausschlag ⁱ	Sehr häufig	76	3*
Nageltoxizität ^j		47	2*
trockene Haut ^k		19	0
Pruritus		18	0
toxische epidermale Nekrolyse	Gelegentlich	0,3	0,3*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			
Myalgie	Sehr häufig	11	0,3*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			

Systemorganklasse Nebenwirkungen	Häufigkeit	Alle Grade (%)	Grad 3-4 (%)
Ödem ^l	Sehr häufig	26	0,8*
Ermüdung ^m		26	0,8*
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
infusionsbedingte Reaktionen	Sehr häufig	67	2
<p>*Nur Grad-3-Nebenwirkungen.</p> <p>a: Hypoalbuminämie: Albumin im Blut erniedrigt, Hypoalbuminämie.</p> <p>b: Schwindelgefühl: Schwindelgefühl, Schwindelgefühl bei Belastung, Vertigo.</p> <p>c: Sehverschlechterung: verschwommenes Sehen, verminderte Sehschärfe, Sehverschlechterung.</p> <p>d: Wimpernwachstum: Wimpernwachstum, Trichomegalie.</p> <p>e: Sonstige Augenerkrankungen: Blepharitis, Bindehauthyperämie, Hornhautreizung, trockenes Auge, Episkleritis, Augenerkrankung, Augenjucken, nichtinfektiöse Konjunktivitis, okuläre Hyperämie.</p> <p>f: Interstitielle Lungenerkrankung: interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis.</p> <p>g: Stomatitis: aphthöses Ulkus, Cheilitis, Glossitis, Lippenulzeration, Mundulzeration, Schleimhautentzündung, Stomatitis.</p> <p>h: Abdominalschmerz: abdominale Beschwerden, Abdominalschmerz, Unterbauchschmerzen, Oberbauchschmerzen, epigastrische Beschwerden, gastrointestinale Schmerzen.</p> <p>i: Ausschlag: Akne, Dermatitis, Dermatitis akneiform, Erythem, Erythema multiforme, Follikulitis, Impetigo, palmar-plantares Erythrodyästhesiesyndrom, perinealer Ausschlag, periorale Dermatitis, Pusteln, Ausschlag, erythematöser Ausschlag, makulöser Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz, pustulöser Ausschlag, blasiger Ausschlag, Exfoliation der Haut, Hautläsion.</p> <p>j: Nageltoxizität: einwachsender Nagel, Nagelbettinfektion, Nagelhautspalte, Nagelerkrankung, Nagelfurchung, Onychoklasie, Onycholyse, Paronychie.</p> <p>k: Trockene Haut: trockene Haut, Ekzem, Ekzem asteatotisch, Hautfissuren, Xeroderma.</p> <p>l: Ödem: Augenödem, Augenlidödem, Gesichtsödem, generalisiertes Ödem, lokalisiertes Ödem, Ödem, peripheres Ödem, Periorbitalödem, Schwellung um die Augenhöhle, periphere Schwellung, geschwollenes Gesicht.</p> <p>m: Ermüdung: Asthenie, Ermüdung.</p>			

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen traten bei 67% der mit Amivantamab behandelten Patienten auf. Achtundneunzig Prozent der IRRs waren Grad 1-2. Neunundneunzig Prozent der IRRs traten bei der ersten Infusion auf, wobei die mediane Zeit bis zum Auftreten 60 Minuten betrug und die Mehrheit innerhalb von 2 Stunden nach Infusionsbeginn auftrat. Zu den häufigsten Anzeichen und Symptomen gehören Schüttelfrost, Dyspnoe, Übelkeit, Hitzegefühl, Beschwerden im Brustkorb und Erbrechen.

Interstitielle Lungenerkrankung

Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) oder ILD-ähnliche Nebenwirkungen wurden bei der Anwendung von Amivantamab sowie anderer EGFR-Inhibitoren berichtet. Eine interstitielle Lungenerkrankung oder Pneumonitis wurde bei 2,6% der Patienten berichtet. Patienten mit anamnestisch bekannter ILD, arzneimittelinduzierter ILD, Strahlenpneumonitis, die eine Steroidbehandlung erforderte, oder mit Anzeichen einer klinisch aktiven ILD wurden von der klinischen Studie ausgeschlossen.

Haut- und Nagelreaktionen

Bei 76% der Patienten, die mit Amivantamab behandelt wurden, traten Ausschlag (einschließlich akneiformer Dermatitis), Juckreiz und trockene Haut auf. In den überwiegenden Fällen handelte es sich um Ausschlag Grad 1 oder 2, wobei bei 3% der Patienten Ausschlag Grad 3 auftrat. Ausschlag, der zum Absetzen von Amivantamab führte, trat bei 0,3% der Patienten auf. Der Ausschlag trat in der Regel innerhalb der ersten 4 Wochen der Therapie auf, wobei die mediane Zeit bis zum Auftreten 14 Tage betrug. Bei Patienten, die mit Amivantamab behandelt wurden, trat Paronychie auf. In den überwiegenden Fällen handelte es sich um Ereignisse Grad 1 oder 2, wobei bei 1,8% der Patienten Paronychie Grad 3 auftrat.

Augenerkrankungen

Augenerkrankungen, einschließlich Keratitis (0,5%), traten bei 9% der Patienten auf, die mit Amivantamab behandelt wurden. Zu den weiteren gemeldeten Nebenwirkungen gehörten Wimpernwachstum, Sehverschlechterung und sonstige Augenerkrankungen. Alle Ereignisse waren Grad 1-2 zuzuordnen.

Andere besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es liegen begrenzt klinische Daten für Amivantamab bei Patienten ab 75 Jahren vor. Insgesamt wurde kein Unterschied hinsichtlich der Sicherheit zwischen Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren und Patienten < 65 Jahren festgestellt.

Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht die Möglichkeit einer Immunogenität. In einer klinischen Studie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, die mit Amivantamab behandelt wurden, wiesen 3 (0,9%) der 347 auswertbaren Patienten Antikörper gegen Amivantamab auf. Es gab keine Hinweise auf Änderungen in Bezug auf die Pharmakokinetik oder das Wirksamkeits- oder Sicherheitsprofil aufgrund von Anti-Amivantamab-Antikörpern.

Überdosierung

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. Der Patient soll auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden. Adäquate allgemein supportive Maßnahmen sollen umgehend eingeleitet werden, bis die klinische Toxizität nachgelassen oder sich vollständig zurückgebildet hat.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es sind keine abweichenden Anforderungen bekannt.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Anforderungen beziehen sich auf den Annex II der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Bedingungen des Inverkehrbringens als Teil der Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels.

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen: Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (PSURs):

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels:

Risikomanagement-Plan (RMP): Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter „besonderen Bedingungen“:

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens die folgenden Maßnahmen abschließen (siehe Tabelle 3-35):

Tabelle 3-35: Festgelegte Maßnahmen nach der Zulassung unter „besonderen Bedingungen“

Beschreibung	Fällig am
Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Amivantamab zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit aktivierenden EGFR Exon-20-Insertionsmutationen weiter zu belegen, soll der MAH die Ergebnisse der Studie 61186372NSC3001 einreichen. 61186372NSC3001 ist eine randomisierte, offene Phase-3-Studie, in der Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed mit einer Therapie mit Carboplatin und Pemetrexed an Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierten NSCLC mit aktivierenden EGFR Exon-20-Insertionsmutationen als Erstlinientherapie verglichen wird.	31.03.2023
Abkürzungen: EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor), MAH: Marketing Authorisation Holder (Zulassungsinhaber), NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)	

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß Annex IV des EPARs wurde für das zu bewertende Arzneimittel eine Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“ erteilt:

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben stammen aus dem Risk-Management-Plan und beziehen sich auf die Zusammenfassung der in Teil III („Pharmacovigilance Plan including Post-Authorisation Safety Studies“) enthaltenen Informationen sowie der in Teil V.3. angegebenen Zusammenfassung für risikominimierende Aktivitäten („Summary of Risk Minimization Measures and Pharmacovigilance Activities“). Es erfolgt eine Auflistung wichtiger identifizierter, wichtiger potenzieller und fehlender Risiken (siehe Tabelle 3-36).

Tabelle 3-36: Maßnahmen zur Risikominimierung

Risiko	Risikominimierende Maßnahmen	Pharmakovigilanzaktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Infusionsbedingte Reaktionen	<p>Routine risikominimierende Maßnahmen: Detaillierte Information/ Empfehlungen in den Abschnitten 4.2, 4.4, und 4.8 der Fachinformation sowie Abschnitt 2, 3 und 4 der Gebrauchsinformation: Empfehlungen: Rybrevant® soll von medizinischem Fachpersonal angewendet werden, das Zugang zu angemessener medizinischer Ausrüstung und Unterstützung hat; Anwendung von Prämedikation, um das Risiko für das Auftreten von IRRs zu reduzieren; Aufteilung der initialen Infusionsdosis in Woche 1 auf 2 Tage; Infusionsgeschwindigkeiten für die Anwendung von Rybrevant® Empfehlung hinsichtlich des IRR Management (z.B. Unterbrechung, Abbruch der Infusion, Anwendung von unterstützenden Arzneimitteln). Patienten sollen Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal informieren, wenn Sie Nebenwirkungen während der Infusion von Rybrevant® bemerken. Verschreibungsstatus</p> <p>Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen: Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.</p>	<p>Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanzaktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: keine</p>

Risiko	Risikominimierende Maßnahmen	Pharmakovigilanzaktivitäten
Wichtige potenzielle Risiken		
Hepatotoxizität	<p>Routine risikominimierende Maßnahmen: Detaillierte Beschreibung/ Information in den Abschnitten 4.2 und 4.8 der Fachinformation sowie Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation Verschreibungsstatus</p> <p>Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen: Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.</p>	Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanzaktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: keine
Fertilität und embryofetale Toxizität	<p>Routine risikominimierende Maßnahmen: Detaillierte Beschreibung/ Information in Abschnitt 4.6 und 5.3 der Fachinformation sowie Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation: Warnhinweis hinsichtlich einer potenziell schädlichen Wirkung einer EGFR Inhibition auf die embryofetale Entwicklung sowie Vorsichtsmaßnahme zur Vermeidung einer Schwangerschaft durch eine zuverlässige Verhütungsmethode während der Behandlung und bis 3 Monate nach Beendigung der Behandlung. Die Patientin ist angehalten, Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal über eine mögliche oder bestätigte Schwangerschaft vor und während der Behandlung mit Rybrevant® zu informieren. Verschreibungsstatus</p> <p>Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen: Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.</p>	Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanzaktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: keine
Fehlende Informationen		
keine		

Die oben genannten Risiken werden Gegenstand der Veröffentlichung im EPAR.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere

bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Über die in Abschnitt 3.4.1 aufgeführten qualitätssichernden Informationen zur Anwendung hinaus ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Zusammenstellung des Abschnittes 3.4 wurde unter Zugrundelegung der gültigen Fachinformation (1), des Anhang II zum EPAR sowie des European Union Risk Management Plans (2) erstellt.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Janssen-Cilag International N. V. *Fachinformation Rybrevant® 350 mg. Stand: Dezember 2021.* 2021. www.fachinfo.de.
2. Janssen-Cilag International N. V. *European Union Risk Management Plan (EU-RMP) Rybrevant® (Amivantamab). Version 1.2 vom 09. Juli 2021.* 2021.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-37 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-37 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-37: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus	„Vor Beginn einer Therapie mit Rybrevant® muss der positive EGFR Exon-20-Insertionsmutationsstatus mit einer validierten Testmethode nachgewiesen werden“	ja
2	ILD-Prüfung	„Interstitielle Lungenerkrankung (ILD) oder ILD-ähnliche Nebenwirkungen (z. B. Pneumonitis) wurden bei Patienten, die mit Amivantamab behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollen auf Symptome, die auf eine ILD/Pneumonitis hinweisen (z. B. Dyspnoe, Husten, Fieber), überwacht werden. Wenn Symptome auftreten, soll die Behandlung mit Rybrevant® unterbrochen werden, bis diese Symptome untersucht worden sind. Bei Verdacht auf ILD soll eine Beurteilung durchgeführt und gegebenenfalls eine geeignete Behandlung eingeleitet werden. Rybrevant® soll bei Patienten mit bestätigter ILD dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).“	ja
3	Überweisung an einen Augenarzt	„Patienten mit sich verschlechternder Augensymptomatik sollen umgehend an einen Ophthalmologen überwiesen werden und keine Kontaktlinsen tragen, bis die Symptome beurteilt wurden. Für Dosisanpassungen bei Augenerkrankungen Grad 3 oder 4, siehe Abschnitt 4.2.“	ja
Abkürzungen: EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor), Exon-20-ins: aktivierende Exon-20-Insertionsmutationen, ILD: Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung), NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Aktueller Stand der Fachinformation: Dezember 2021 (1)

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-37, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben

Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-37 bei.

Alle in Tabelle 3-37 genannten Leistungen sind im EBM abgebildet. Im Hinblick auf die besondere Relevanz der Identifizierung der Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden die Abrechnungsmöglichkeiten für die Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus dargelegt.

Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus

Vor Beginn einer Therapie mit Amivantamab muss der positive EGFR Exon-20-Insertionsmutationsstatus mit einer validierten Testmethode nachgewiesen werden. Zum Nachweis des Mutationsstatus kann neben Tumorgewebe auch Blutplasma verwendet werden. (siehe Tabelle 3-30 Nr. 1 „EGFR-Mutationsstatus“). Die Abrechnung der Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus erfolgt auf Basis der tumorstadienunabhängigen Gebührenordnungspositionen (GOP) 19451, 19453, 19460 und 19461.

Bei der Diagnostik im Tumorgewebe (Test auf somatische Mutation) wird zwischen der gezielten Untersuchung einer somatischen genomischen Punktmutation (GOP 19451) und der Mutationssuche (GOP 19453) unterschieden. Der Nachweis einer Punktmutation kann durch die Methodik der quantitativen Polymerase-Kettenreaktion (qPCR) erfolgen, während die umfassende Mutationssuche durch die Methodik des Next Generation Sequencings (NGS) zu gewährleisten ist. Bei der Diagnostik mittels Blutplasma wird nicht nach der Anzahl der untersuchten Mutationen unterschieden und pauschal vergütet (GOP 19460 und 19461).

Der Nachweis oder Ausschluss von allen bekannten EGFR-aktivierenden Mutationen in den Exonen 18 bis 21 kann jedoch unter der GOP 19461 nicht kostendeckend erfolgen. Es wurde wissenschaftlich belegt, dass eine ausreichende Detektion therapierrelevanter Mutationen im EGFR Gen und insbesondere der Exon-20-Insertionsmutationen nur durch die Methodik des NGS zu erreichen ist. Die Methodik der qPCR kann dagegen im Vergleich die Detektion der Exon-20-Insertionsmutationen nicht umfassend abdecken. (2)

Aus diesem Grund reichen die in der GOP 19461 angesetzten 437,63 Euro nicht aus, um die tatsächlichen Kosten für eine NGS-Diagnostik zu decken. Daher ist die Testung mittels Flüssigbiopsie zur Indikationsstellung nach unserer Einschätzung derzeit nicht ausreichend und angemessen im EBM abgebildet und die GOP 19461 bedarf mit Blick auf die zwischenzeitlichen Entwicklungen und das Wirtschaftlichkeitsgebot einer Neukalkulation.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Stand der EBM-Version: 4. Quartal 2021 (3)

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die

Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Die Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus in den Exonen 18 bis 21 ist im aktuell gültigen EBM abgebildet, bedarf mit Blick auf die zwischenzeitlichen Entwicklungen und das Wirtschaftlichkeitsgebot aber einer Neukalkulation.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Janssen-Cilag International N. V. *Fachinformation Rybrevant® 350 mg. Stand: Dezember 2021.* 2021. www.fachinfo.de.
2. Bauml JM, Viteri S, Minchom A, Bazhenova L, Ou S, Schaffer M, et al. *FP07.12 Underdiagnosis of EGFR Exon 20 Insertion Mutation Variants: Estimates from NGS-based Real-World Datasets.* *Journal of Thoracic Oncology.* 2021;16(3 Supplement):S208-S209.
3. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 4 Quartal 2021.* 2021. <https://www.kbv.de/html/ebm.php>.