

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Amivantamab (Rybrevant®)

Johnson & Johnson

Modul 3A

Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen; Erstlinie

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

Stand: 16.01.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	33
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	43
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	44
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	45
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	53
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	53
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	58
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	62
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	65
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	70
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	72
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	73
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	74
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	75
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	75
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	97
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	97
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	98
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	100
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	100
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	101
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	102
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	105

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	106
3.6.1	Referenzliste für Abschnitt 3.6.....	107

Zur besseren Lesbarkeit wird im vorliegenden Dossier für personenbezogene Bezeichnungen das generische Maskulinum für Personen jeglichen Geschlechtes verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter.

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Häufigkeit von Initialsymptomen beim Lungenkarzinom.....	14
Tabelle 3-2: Histologische Subtypen maligner Tumore der Lunge	16
Tabelle 3-3: TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms.....	18
Tabelle 3-4: UICC-Klassifikation des Lungenkarzinoms	19
Tabelle 3-5: Inzidenz des Lungenkarzinoms in Deutschland (ICD-10 C33-C34) von 2017 bis 2021 (Fallzahlen und Rohe Rate pro 100.000 Einwohner)	30
Tabelle 3-6: Anzahl der Neuerkrankungen mit Lungenkarzinom in Deutschland 2019 nach Altersgruppen (ICD-10 C33-C34).....	31
Tabelle 3-7: 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland (ICD-10 C33-C34) von 2014 bis 2019 (Fallzahlen und Rohe Rate pro 100.000 Einwohner)	32
Tabelle 3-8: Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland 2019 (ICD-10 C33-C34) nach Geschlecht und Altersgruppen.....	32
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	33
Tabelle 3-10: Herleitung der Zielpopulation.....	34
Tabelle 3-11: Anteil an NSCLC-Patienten.....	35
Tabelle 3-12: Übersicht an Quellen zum Anteil an Patienten im Stadium IIIB/C oder IV.....	36
Tabelle 3-13: Anteil Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen an der Gesamtpopulation von NSCLC-Patienten	38
Tabelle 3-14: Übersicht an Quellen zum Anteil an Patienten mit EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub in Deutschland	39
Tabelle 3-15: Fortgeschriebene Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland (ICD-10 C33-C34)	41
Tabelle 3-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für das Jahr 2024 und Prognose für die Jahre 2025-2029.....	42
Tabelle 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	43
Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-19: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	62
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	66
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	68

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	69
Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	70
Tabelle 3-25: Empfohlene Dosierung von Rybrevant im 3-wöchigen Dosierungsschema	76
Tabelle 3-26: Empfohlene Dosierung von Rybrevant im 2-wöchigen Dosierungsschema	77
Tabelle 3-27: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen.....	78
Tabelle 3-28: Dosierungsschema der Prämedikation.....	79
Tabelle 3-29: Infusionsgeschwindigkeiten für Rybrevant im 3-wöchigen Dosierungsschema.....	81
Tabelle 3-30: Infusionsgeschwindigkeiten für Rybrevant im 2-wöchigen Dosierungsschema.....	82
Tabelle 3-31: Nebenwirkungen bei Patienten, die Amivantamab als Monotherapie erhielten.....	87
Tabelle 3-32: Nebenwirkungen bei Patienten, die Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed erhielten	89
Tabelle 3-33: Nebenwirkungen von Amivantamab bei Patienten, die Amivantamab in Kombination mit Lazertinib erhielten	91
Tabelle 3-34: Maßnahmen zur Risikominimierung	98
Tabelle 3-35: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	103
Tabelle 3-36: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.....	107

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht je 100.000 Einwohner (ICD-10 C33 – C34, Deutschland 2019 – 2020)	28
Abbildung 3-2: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht, (ICD-10 C33 – C34, Deutschland 1999 – 2020/2021).....	28
Abbildung 3-3: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht je 100.000 Einwohner (ICD-10 C33-C34, Deutschland 1999-2020/2021)	29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
AVP	Apothekenabgabepreis
BRAF	B-rapidly accelerated fibrosarcoma
cEGFR	Common EGFR mutation
CRISP	Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients
CT	Computertomografie
ctDNA	Zirkulierende Tumor-DNA
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EPAR	European Public Assessment Report
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor (epidermal growth factor receptor)
Exon-19-Del	Exon-19-Deletion
Exon-21-L858R-Sub	Exon-21-L858R-Substitutionsmutation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV-SV	GKV-Spitzenverband
HER	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor
IARC	International Agency for Research on Cancer
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homologue
LCNEC	Großzelliges neuroendokrines Karzinom (large cell neuroendocrine carcinoma)
LDH	Laktat-Dehydrogenase
mAb	Monoklonaler Antikörper (monoclonal antibody)
MET	Mesenchymal-Epithelialer Transitionsfaktor

METamp	Mesenchymal-Epitheliale Transitionsfaktor Amplifikation
MRT	Magnetresonanztomografie
NRG	Neuregulin
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer)
NTRK	Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase
PET	Positronenemissionstomografie
RET	Rearranged during transfection
RKI	Robert Koch-Institut
ROS	Protoonkogene Tyrosin-Protein-Kinase ROS
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (small cell lung cancer)
SGB	Sozialgesetzbuch
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TLK	Tumorregister Lungenkarzinom
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 (Abschnitt 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. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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.

Amivantamab in Kombination mit Lazertinib ist gemäß Fachinformation indiziert zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen (1). Die Zulassungserweiterung durch die EU erfolgte am 20.12.2024 (Notification Date).

Die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion (Exon-19-Del) oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen (Exon-21-L858R-Sub) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) in der Erstlinienbehandlung festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) lautet wie folgt:

- Afatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit der aktivierenden EGFR-Mutation Deletion im Exon-19)

oder

- Osimertinib

Dabei deckt Osimertinib als einzige zVT das gesamte Anwendungsgebiet ab.

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).

Auf Grundlage einer Beratungsanforderung durch Johnson & Johnson fand am 13.12.2023 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA (Beratungsanforderung 2023-B-264) zur Festlegung der zVT für Amivantamab und Lazertinib auf Basis des folgenden Anwendungsgebietes statt:

„Amivantamab in Kombination mit Lazertinib ist indiziert zur Erstlinientherapie erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutationen (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR).“

In der finalen Niederschrift zum gegenständlichen Beratungsgespräch wurde die zVT wie unter 3.1.1 beschrieben durch den G-BA benannt (2).

Johnson & Johnson führt in Modul 4 des vorliegenden Nutzendossier zu Amivantamab in Kombination mit Lazertinib allein Daten gegenüber der für das gesamte Anwendungsgebiet definierten zVT Osimertinib auf. Es ist festzuhalten, dass Afatinib vom G-BA bereits nur für Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation Deletion im Exon-19, einer Teilpopulation des Anwendungsgebietes, als zVT definiert wurde. Zudem bestehen unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Studie LUX-Lung-7, in welcher Afatinib gegenüber Gefitinib keine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens in eben solchen Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation Deletion im Exon-19 nachweisen konnte, seitens Johnson & Johnson Zweifel an einer Eignung und adäquaten Definition von Afatinib als Teil-zVT im gegenständlichen Anwendungsgebiet (3). Gefitinib ist wie Afatinib ein Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) der 1. bzw. 2. Generation und wurde vom G-BA, unter Berücksichtigung der positiven Ergebnisse der Nutzenbewertung zu Osimertinib, in welcher die Überlegenheit von Osimertinib durch einen Zusatznutzen nachgewiesen wurde, bereits im Rahmen des Beratungsgesprächs aus der Definition der zVT im gegenständlichen Anwendungsgebiet entfernt (2, 4). Der nicht nachgewiesene Überlebensvorteil von Afatinib gegenüber Gefitinib wird zudem auch in der S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms beschrieben (5).

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 Quelle wurde die finale Niederschrift der Beratungsanforderung 2023-B-264 durch den G-BA herangezogen (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. Janssen-Cilag GmbH. Fachinformation Rybrevant® (Amivantamab) [Stand: Dezember 2024]. 2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-264. Amivantamab in Kombination mit Lazertinib zur Erstlinientherapie erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom. 2024.
3. Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Hirsh V, Boyer M, et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. Ann Oncol. 2017;28(2):270-7.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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: Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms). 2019.
5. 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. Version 3.0 – März 2024. 2024.

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 2020 sind etwa 34.100 Neuerkrankungen bei Männern und rund 22.600 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-Instituts (RKI) beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate im Durchschnitt bei Frauen ca. 25% und bei Männern ca. 19%, 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, Signalen 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 80% 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 (2). 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 (2, 7). Unter den Luftschadstoffen stellen Feinstaub und Dieselabgase die wichtigsten umweltbedingten Risikofaktoren dar (2, 7). 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) (2, 7). Auch eine erbliche Prädisposition wird in der Literatur vermutet, da bei Betroffenen mit Verwandten ersten Grades mit Lungenkarzinom-Anamnese ein erhöhtes Erkrankungsrisiko identifiziert worden ist (2, 7).

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 (8). 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%
Quelle: (1)	

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

Allgemeine Symptome stellt, wie bei den meisten Tumorerkrankungen, die B-Symptomatik dar, welche durch Fieber, Nachtschweiß, Fatigue und Gewichtsabnahme gekennzeichnet ist (7). 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 (9). Sofern ein Hauptbronchus vom Tumor befallen ist, ergeben sich Symptome wie Atemlosigkeit und Keuchen (9). 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. Etwa 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 (9). Metastasen bedingte Symptome des Lungenkarzinoms sind Schmerzen wie Kopf- und Knochenschmerzen, Schwindel, Krampfanfälle und neurologische Ausfälle, aber auch Lymphknotenschwellungen und ein Ikterus (7).

Die Symptomatik geht mit einer wesentlichen Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher (10).

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 Tumorbilogie und sich daraus ergebenden unterschiedlichen Therapieansätzen unterschieden (7). Etwa 15%-20% aller Lungenkarzinome sind kleinzellig (1, 11). Mit einer Häufigkeit von ca. 80-82% ist das NSCLC das am häufigsten auftretende Lungenkarzinom (12). 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% (13, 14).

Gemäß der aktuellen Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sowie der Internationalen Agentur für Krebsforschung (IARC) 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 (15, 16):

Tabelle 3-2: Histologische Subtypen maligner Tumore der Lunge

Klassifikation	Differenzierung
Plattenepithelkarzinom	○ Verhornend ○ Nicht verhornend (p40+, TTF-) ○ Basaloid (p40+/TTF1-)
Adenokarzinom	○ Präinvasiv ○ Minimal invasiv (<3 cm mit <5 mm Invasion ≈3%) ○ Invasiv ▪ G1: lepidisch (≈3%) ▪ G3: azinär, papillär ▪ G3: mikropapillär, solide ○ Varianten
Neuroendokrine Tumore	○ Karzinoid ▪ Typisches Karzinoid ▪ Atypisches Karzinoid
Großzelliges Karzinom	○ 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: (7, 15-17)	

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 (18, 19).

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 IIAN2 nach Robinson et al. vorgenommen werden (20), da sich durch den ipsilateralen, mediastinalen Lymphknotenbefall ein sehr heterogenes Bild dieses Stadiums abzeichnet (7).

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. Eine Ausnahme stellen Patienten im neu definierten oligometastatischen Stadium (M1b/Stadium IV) dar, für die ein potenziell kurativer Therapieansatz in Frage kommt (3, 7).

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 3-3 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
N3	N3: Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären 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: (19)	

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: (21, 22)			

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 (2). 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 (8).

Da das Lungenkarzinom in der Regel ein langsames Wachstum aufweist, erfahren betroffene Patienten erst im späten zeitlichen Verlauf Schmerzen und eine ausgeprägte tumorassoziierte Symptomatik (7). 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 (1)

Bei der Diagnose des Lungenkarzinoms kommen unterschiedliche Verfahren zur Bildgebung sowie Labor- und Gewebeuntersuchungen zum Einsatz (7). 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 möglich und Raumforderung zugegen 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 (7).

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 (7). Für die Ausbreitungsdiagnostik wird die Klassifikation der UICC-Kriterien herangezogen.

Die Prognose ist in starkem Maß abhängig von dem Stadium der Erkrankung. Mit ca. 70% werden die meisten Patienten erst in einem späten fortgeschrittenem Krankheitsstadium, d. h. IIIB oder IV diagnostiziert. Hier sind 80% der Tumore inoperabel, verbunden mit einer schlechten Krankheitsprognose (23). Insbesondere das fortgeschrittene Lungenkarzinom geht i. d. R. nicht mit einer kurativen, sondern mit einer palliativen Behandlungsintention einher. Hier stellt die Verbesserung des Gesamtüberlebens bei Kontrolle der krankheitsassoziierten Symptome und einer Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität das Hauptziel einer palliativen Tumorthherapie dar (7, 9, 24).

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). Ergänzend zu diesem kurativen Ansatz können adjuvante Therapien (adjuvante Chemotherapie) erwogen werden (7).

Im Stadium IIA/B wird eine Operation mit adjuvanter Chemotherapie empfohlen, aber auch eine punktgenaue Strahlentherapie kann zum Einsatz kommen (1, 7, 25). Der Einsatz von adjuvanten Systemtherapien mit molekular-zielgerichteten und Immuncheckpoint-Inhibitoren wird derzeit untersucht (7).

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 Lokalthherapie 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, 7).

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, 26-30).

Gemäß der S3-Leitlinie Bronchialkarzinom soll nach der Empfehlung 6.58 (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, anaplastische Lymphomkinase-Fusionen (ALK), rearranged during transfection-Fusionen (RET), protoonkogene Tyrosin-Protein-Kinase 1-Fusionen (ROS), neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase 1-3-Fusionen (NTRK) sowie B-rapidly accelerated fibrosarcoma (BRAF) V600 Mutationen) vorgenommen werden (1). Eine Testung auf EGFR-Mutationen in den Exonen 19 und 21 soll bereits in den frühen Tumorstadien (IB–IIIA) des NSCLC nach Tumorresektion vorgenommen werden (1).

Die Onkopedia-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) empfiehlt ebenfalls, 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, humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2-Amplifikationen (HER), Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homologue-Mutationen (KRAS) und Weitere) aufgeführt sind (7). Darüber hinaus wird aufgeführt, dass bei Patienten im Stadium IV eine molekularbiologische Untersuchung weiterer Alterationen, wie KRAS-Mutationen, mesenchymal-epitheliale Transitionsfaktor Amplifikationen (METamp) und MET-Exon-14-Skipping-Mutationen, NRG1-Fusionen (Neuregulin) sowie HER2-Amplifikation und HER2-Exon-20-Mutationen vorgenommen werden soll (1).

EGFR-Mutationen sind mit 20% die am zweithäufigsten vorkommende Mutationsart der Patienten mit Adenokarzinomen der Lunge (1). Die EGFR-Exon-19-Deletionen (Exon-19-Del) (42,4%) und die EGFR-Exon-21-L858R-Substitutionsmutation (Exon-21-L858R-Sub) (30,9%) stellen die beiden häufigsten aktivierenden EGFR-Aberrationen dar und machen nach aktuellen Untersuchungen in Deutschland fast 75% aller Fälle mit EGFR-Mutation beim NSCLC aus (31). Die Deletionen im Exon-19 und die Punktmutation L858R stellen im Vergleich zur *T790M-Mutation* keine erworbenen Mutationen im Sinne einer entwickelten Tyrosinkinase-Inhibitoren-(TKI)-Resistenz dar (32).

Sowohl die zu wählenden Therapieoptionen als auch die Prognose der Erkrankung stehen in Abhängigkeit zum Erkrankungsstadium bei Diagnose sowie zu dem identifizierten Tumortyp (28, 33). 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 (34).

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 (35, 36). Gleichzeitig zeigt die Differenzierung auf, für welche Subtypen der Erkrankung weiterhin ein ungedeckter medizinischer Bedarf besteht (37).

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-aktivierenden Exon-19-Del oder Exon-21-L858R-Sub Mutation

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. Diese Patienten 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 Patienten werden häufig erst mit einer metastasierten Erkrankung diagnostiziert (38). Die im fortgeschrittenen NSCLC auftretende Symptomatik ist vielfältig und eindeutig für den Patienten spürbar. Sie kann dabei unterschiedliche Ausprägungen annehmen und auf ein Fortschreiten der Erkrankung hinweisen. Dabei kann die Symptomatik sowohl vom Primärtumor als auch von intra- oder extrathorakalen Tumorausbreitungen ausgehen (1).

Die EGFR-aktivierenden Exon-19-Del oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutation zählen innerhalb der EGFR-Mutationen zu den „Common Mutations“ (cEGFR). Auch wenn für Patienten mit diesen Mutationen in den letzten Jahren Behandlungsfortschritte durch zielgerichtete Therapien erreicht werden konnten, bestehen durch Resistenzbildungen und die häufige Entwicklung von ZNS-Metastasen weiterhin Herausforderungen bei der langfristigen Krankheitskontrolle. Mindestens ein Viertel der Patienten versterben, bevor sie die zweite Behandlungslinie erreichen und ebenfalls nur ein Viertel der Patienten mit cEGFR Mutationen leben nach ihrer Diagnose noch länger als fünf Jahre (39, 40). Die unter der Behandlung mit TKI entstehenden und sich oft früh in der Erkrankung manifestierenden Resistenzen schränken neben dem Therapieerfolg in der ersten Linie auch die Wirksamkeit von folgenden Behandlungsoptionen ein (41). Patienten mit einer cEGFR-Mutationen haben dadurch in Hinsicht auf ihre Krankheitsprogression und das Gesamtüberleben ab der ersten Behandlungslinie eine ungünstigere Prognose als Patienten mit anderen Treibermutationen wie ALK oder ROS (42-45).

Die obersten Therapieziele im fortgeschrittenen Stadium des NSCLC sind eine möglichst nachhaltige Aufrechterhaltung der Symptomkontrolle unter der Tumorthherapie und damit einhergehend die Verzögerung einer symptomatischen Progression sowie die Verlängerung der Überlebensdauer der Patienten. Ein Ansprechen des Primärtumors und der Metastasen auf eine Therapie ist essenziell für das Erreichen eines stabilen Erkrankungsstadiums. Für Patienten ist es wichtig, eine therapeutische Stabilisierung der Erkrankung zu erreichen, da sie zur Hinauszögerung potenziell dauerhaft belastender Symptome und zu einer möglichst langen symptomarmen Zeit führt. Das Auftreten von neuen Symptomen und die Verschlechterung bestehender Symptome stellen grundsätzlich eine Eskalation des Erkrankungsverlaufs dar, welcher für den Patienten mit deutlichen Beeinträchtigungen einhergeht.

Therapieoptionen

Beim fortgeschrittenen NSCLC soll eine molekularpathologische Untersuchung hinsichtlich therapeutisch relevanter molekularer Veränderungen eingeleitet werden (1, 7). Es stehen für verschiedene Mutationen spezifische Therapieoptionen zur Verfügung. Für Patienten mit cEGFR Mutationen stehen Therapien mit EGFR-TKI, speziell das Drittgenerations TKI zur Verfügung. In der im Jahr 2014 gestarteten Studie FLAURA führte der Einsatz von Osimertinib als Erstlinientherapie gegenüber den Erstgenerations-TKI Erlotinib oder Gefitinib zu einer deutlichen Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und des Gesamtüberlebens bei Patienten mit EGFR-Exon-19-Del und EGFR-Exon-21-L858R-Sub. Seit der auf der Studie FLAURA basierenden Zulassung als Erstlinientherapie im Jahr 2018 hat sich Osimertinib sowohl für Patienten mit EGFR-Exon-19-Deletion als auch für Patienten mit EGFR-21-L858R-Mutation als Therapiestandard etabliert (34, 46).

Unzureichende Wirksamkeit bestehender Therapieoptionen

Patienten mit aktivierenden EGFR-Exon-19-Del oder Exon-21-L858R-Sub Diagnosen haben in Hinsicht auf Progressionen und das Gesamtüberleben ab der ersten Behandlungslinie eine ungünstigere Prognose als Patienten mit anderen Treibermutationen wie ALK oder ROS (42-45). Nur etwa ein Viertel der Patienten überlebt länger als fünf Jahre (39). Bei der Behandlung mit den bisher verfügbaren Therapien entwickeln fast alle Patienten schwer therapierbare Resistenzen und erleiden Progresse, die schließlich zum Tod führen (47, 48).

Patienten, die als Erstlinientherapie eine Osimertinib-Monotherapie erhalten, hatten in der Studie FLAURA ein medianes Gesamtüberleben von etwa vier Jahren (34, 46). In versorgungsnahen Daten zeigt sich ein deutlich kürzeres Gesamtüberleben von nur etwa zwei Jahren ab dem Start der Erstlinientherapie (49, 50). Mindestens ein Viertel der Patienten, die mit Osimertinib als Erstlinientherapie behandelt werden, versterben auf Grund der klinischen Verschlechterung ihrer Erkrankung, bevor sie die zweite Behandlungslinie erreichen (34, 46).

Unter der Therapie mit TKI akquirieren die Tumore der Patienten mit EGFR-Mutationen zu einem hohen Anteil Resistenzmechanismen (1). Das Auftreten einer EGFR-T790M-Mutation ist häufig nach Behandlungen mit den früheren Standardtherapien der Erst- oder Zweitgenerations-TKI zu verzeichnen. Die häufigste Off-Target-Resistenzmechanismus (7-15%) gegen Osimertinib in der Erstlinienbehandlung ist die Mesenchymal-Epitheliale Transitionsfaktor-Amplifikation (METamp), welche oft schon während der ersten Therapielinie auftritt (51-54). Das Auftreten von Resistenzmechanismen führt zu Progressen und es gibt nur begrenzt wirksame Behandlungsmöglichkeiten (55). Osimertinib ist dabei weniger effektiv bei Patienten, die ein hohes Progressionsrisiko haben. Dazu zählen Patienten mit einer TP53-Komutation, mit Hirn- oder Lebermetastasen und mit nachweisbarer zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) zu Beginn oder während der Behandlung (50, 56-61).

Unter Berücksichtigung der unzureichenden Wirksamkeit des aktuellen Therapiestandards eines Drittgenerations TKI, besteht der Bedarf an neuen Therapieansätzen, die durch innovative Wirkungsweisen eine bessere Krankheitskontrolle ermöglichen, um das Fortschreiten der Erkrankung durch resistenzbedingte Progresse zu verzögern und das Gesamtüberleben der Patienten zu verlängern.

Deckung des medizinischen Bedarfs im NSCLC durch Amivantamab in Kombination mit Lazertinib

Bis zum Zeitpunkt der Zulassung von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib basierten die bisherigen Erstlinien-Standardtherapien für Patienten mit cEGFR Mutationen ausschließlich auf dem Wirkmechanismus von TKI. Die Kombination aus Amivantamab mit Lazertinib stellt in der Therapielandschaft des fortgeschrittenen NSCLC erstmalig eine innovative Behandlungsmöglichkeit dar, bei der ein Drittgenerations-TKI mit einem bispezifischen Antikörper kombiniert wird. Der Wirkmechanismus von Amivantamab richtet sich extrazellulär zielgerichtet sowohl gegen EGFR- als auch MET-Mutationen und zeigt dabei zusätzlich immunmodulatorische Wirkung. Gleichzeitig bindet Lazertinib als Drittgenerations-TKI intrazellulär an die mutierte EGFR-Tyrosinkinase und unterstützt so die Hemmung des Tumorstwachstums. Die Konsultationsfassung der S3-Leitlinie empfiehlt Amivantamab in Kombination mit Lazertinib im gesamten Anwendungsgebiet (62).

Die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie MARIPOSA zeigen einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib im Vergleich zu Osimertinib allein (HR: 0,77 [0,62; 0,96] p=0,0189). Das Risiko zu versterben, wird dabei für Patienten mit einer EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub Mutation um 23% verringert (siehe Modul 4). Neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens ermöglicht die Kombination aus Amivantamab und Lazertinib frühzeitig im Behandlungsverlauf eine deutliche Verlängerung der Zeit bis zur symptomatischen Progression von 17,5 auf 36,0 Monate im 25%-Quantil (HR: 0,60 [0,46; 0,79] p=0,0002). Eine frühe Krankheitskontrolle ist für Patienten im fortgeschrittenen NSCLC entscheidend, da sie zur Hinauszögerung potenziell dauerhaft belastender Symptome und zu einer möglichst langen symptomarmen Zeit führt.

Die Vorteile einer Therapie mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib zeigen sich sowohl in der Gesamtpopulation als auch für solche Patienten, die mit einer TP53-Mutation, Leber- oder Hirnmetastasen in der Anamnese und nachweisbarer zirkulierender ctDNA im Allgemeinen bei einer Behandlung mit TKIs deutlich weniger profitieren als Patienten ohne diese Faktoren (34, 63). Die Untersuchung der Resistenzmutationen zeigt, dass unter der Kombinationstherapie von Amivantamab mit Lazertinib signifikant weniger MET-Amplifikationen und andere EGFR-Resistenzmutationen als unter der Therapie mit Osimertinib entstehen (64). Solche komplexen und multiplikativen Resistenzmechanismen führen häufig zu einer eingeschränkten Wirksamkeit nachfolgender Behandlungsoptionen. Durch die frühzeitige Verhinderung dieser schwer therapierbaren Resistenzmutationen bleiben den Patienten nach einer Therapie mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib vielfältigere Behandlungsoptionen, so dass besonders aggressive und belastende Folgetherapien herausgezögert werden können. Während Amivantamab in Kombination mit Lazertinib ein effektiveres, jedoch auch gleichzeitig intensiveres Behandlungsregime als eine Monotherapie mit Osimertinib darstellt, verbessert ein optimiertes Therapiemanagement unter Berücksichtigung der in die Fachinformation aufgenommenen und aus der durch Johnson & Johnson zusätzlich generierten Evidenz abgeleiteten Maßnahmen, die Verträglichkeit und damit auch die Lebensqualität für Patienten in der klinischen Praxis (65-70).

Seit der Zulassung des Drittgenerations-TKI Osimertinib im Jahr 2018 wurden für Patienten mit einer EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub Mutation im fortgeschrittenen NSCLC keine bedeutenden Fortschritte in der Erstlinientherapie erzielt. Noch immer verstirbt ein Viertel aller Patienten, bevor sie eine potenziell wirksame Zweitlinientherapie erreichen können. Andere Patienten stehen durch schwer therapierbare Resistenzbildungen und die häufige Entwicklung von ZNS-Metastasen weiter vor der Herausforderung einer langfristigen Krankheitskontrolle. Mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib steht erstmalig eine innovative Behandlungsoption zur Verfügung, die das Gesamtüberleben der Patienten gegenüber Osimertinib verlängern sowie das Auftreten einer symptomatischen Krankheitsprogression verzögern kann.

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. Patienten mit NSCLC und aktivierenden Exon-19-Del oder Exon-21-L858R-Sub im Gen des EGFR werden in vorhandenen nationalen Datenquellen nicht spezifisch erfasst. Zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz in der Zielpopulation werden daher die durch das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) zur Verfügung gestellten Daten herangezogen.

Für die Inzidenz- und Prävalenzschätzungen werden die bösartigen Neubildungen der Luftröhre, der Bronchien und der Lunge (ICD-10 C33.0-C34.0) als Ausgangspunkt angesehen. Die Darstellung erfolgt auf Grundlage der im Jahr 2023 veröffentlichten Fassung des Berichts „Krebs in Deutschland“ des RKI, welcher auf den Daten der Landeskrebsregister aus den Jahren 2019/2020 basiert sowie Daten einer Datenbank des ZfKD. Diese ermöglicht die gezielte Abfrage von Fallzahlen sowie Inzidenz und Prävalenz pro 100.000 Einwohner für die Jahre 1999 bis 2019 (Prävalenz) bzw. 2022 (Inzidenz). Hierbei kann nach verschiedenen, gemäß der internationalen Klassifikation der Krankheiten in der Version 10 (ICD-10) kodierten Krebsdiagnosen differenziert werden. Zusätzlich können die erforderlichen Zahlen in Abhängigkeit von Geschlecht und Altersgruppe extrahiert werden. Gemäß ZfKD sind vor allem die veröffentlichten Zahlen für das letzte Inzidenzjahr (2022) noch als vorläufig anzusehen und es sei mit einem nachträglichen Anstieg zu rechnen (71) weswegen sich im Folgenden bei den Daten zur Inzidenz auf die jüngsten Zahlen des Jahres 2021 bezogen wird.

Vorbetrachtung Lungenkarzinom

Nach Schätzungen des ZfKD macht das Lungenkarzinom im Jahr 2020 etwa 11,5% aller onkologischen Neuerkrankungen aus und ist somit eine der häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland (2).

Lungenkrebs tritt in der Regel im höheren Lebensalter auf. Erkrankungen vor dem 40. Lebensjahr sind eher selten. Sowohl bei Männern als auch bei Frauen steigt die Rate an Neuerkrankungen mit zunehmendem Alter an, wobei das Risiko für Männer altersübergreifend höher ist als für Frauen (Abbildung 3-1). Das mediane Erkrankungsalter zum Zeitpunkt der Diagnose liegt für Frauen bei 69 Jahren und für Männer bei 70 Jahren (2).

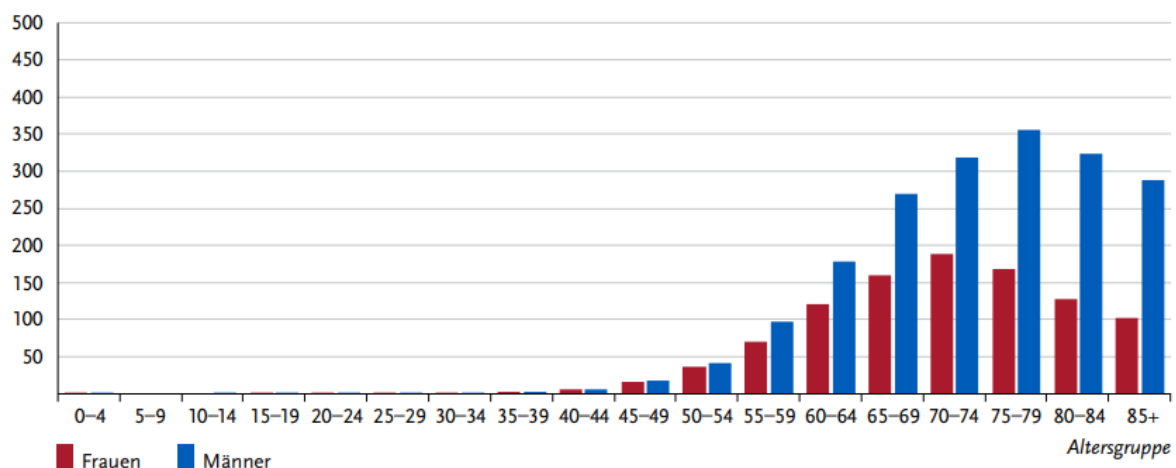


Abbildung 3-1: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht je 100.000 Einwohner (ICD-10 C33 – C34, Deutschland 2019 – 2020)

Quelle: (2)

Gemäß der Datenbankabfrage des ZfKD wurden im Jahr 2021 insgesamt etwa 59.400 Patienten erstmalig mit bösartigen Neubildungen der Luftröhre, der Bronchien und der Lunge (ICD-10 C33.0-C34.0) diagnostiziert. Mit einer Anzahl von ca. 35.200 Erstdiagnosen sind Männer dabei deutlich häufiger betroffen als Frauen (24.300). Insgesamt kann von 1999 bis 2021 ein Anstieg der Neuerkrankungen bei Männern von etwa 2,4% und bei Frauen von etwa 118% verzeichnet werden (72). Diese Angaben decken sich mit dem vom RKI im Berichtsjahr 2023 dargestellten Trend zu den Neuerkrankungs- und Sterbefällen und zeigen auf, dass gerade die Zahlen für die Jahre 2020 – 2021 durch die COVID-19 Pandemie beeinflusst werden und daher mit Unsicherheit behaftet sind (Abbildung 3-2).

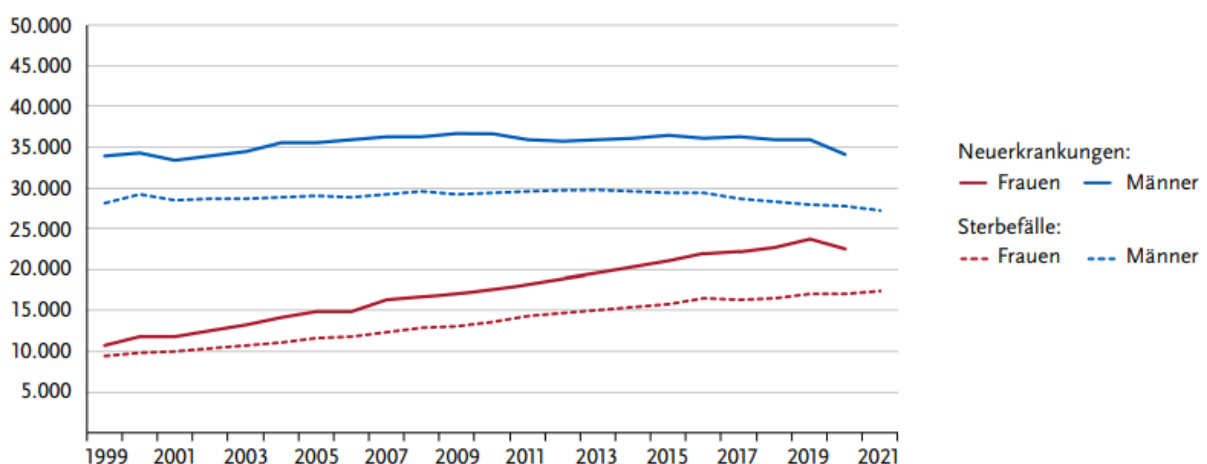


Abbildung 3-2: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht, (ICD-10 C33 – C34, Deutschland 1999 – 2020/2021)

Quelle: (2)

Die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten entwickeln sich bei Männern und Frauen in entgegengesetzte Richtungen. Seit Ende der 1990er Jahre sind die Raten für Frauen stetig gestiegen, während sie bei den Männern von 1999 bis 2021 kontinuierlich zurückgingen und sich nun denen der Frauen annähern (Abbildung 3-3). Zurückzuführen ist diese abweichende Entwicklung auf veränderte Rauchgewohnheiten der Bevölkerung, insbesondere auf den Rückgang des Rauchens bei Männern und die Zunahme des Rauchens bei Frauen (2).

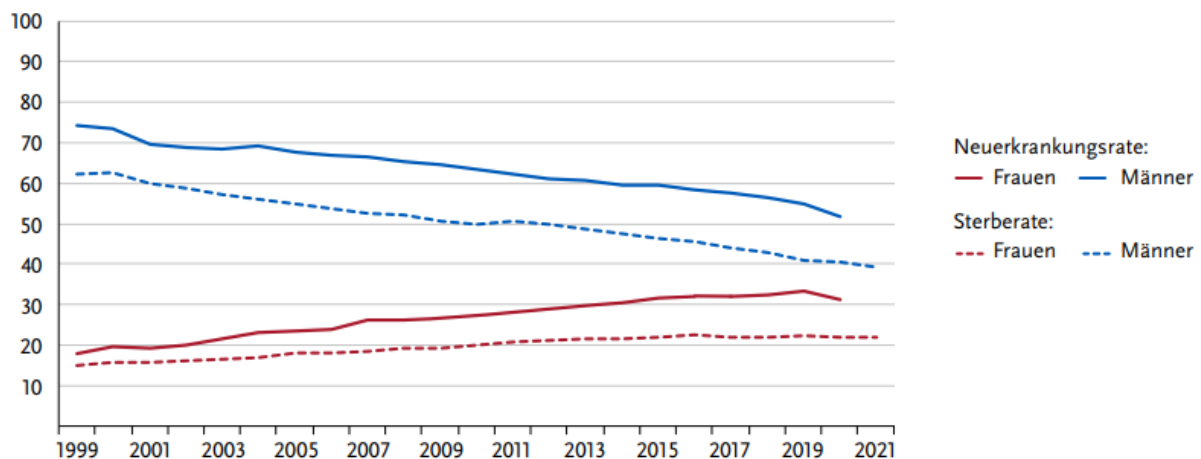


Abbildung 3-3: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht je 100.000 Einwohner (ICD-10 C33-C34, Deutschland 1999-2020/2021)

Quelle: (2)

Lungenkrebs gehört zu den häufigsten krebsbedingten Todesursachen in Deutschland und war im Jahr 2021 für 19,5% aller krebsbedingten Sterbefälle verantwortlich (2). Dies spiegelt sich auch in den relativ niedrigen Überlebensraten nach Erstdiagnose wider. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 25% bei Frauen und 19% bei Männern. Die 10-Jahresüberlebensrate liegt bei 19% bzw. 14% (2).

Inzidenz Lungenkarzinom

Im Jahr 2021 sind etwa 35.200 Neuerkrankungen bei Männern und rund 24.400 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. Bemessen an der Gesamtheit der Inzidenzen machen bösartige Neubildungen der Lunge und Bronchien (ICD-10 C34) mit 59.370 Erkrankten im Jahr 2021 den größten Anteil im Lungenkarzinom aus während bösartige Neubildungen der Luftröhre (ICD-10 C33) mit 55 Neuerkrankungen lediglich einen Anteil von 0,1% einnehmen (72). Im Folgenden wird die Inzidenz des Lungenkarzinoms gesamtheitlich (ICD-10 C33-C34) betrachtet.

Tabelle 3-5 zeigt die Zahlen der ZfKD-Datenbank-Abfrage für die Jahre 2017 bis 2021. Es ist festzustellen, dass ein absoluter Anstieg an Neuerkrankungsfällen im Lungenkarzinom (ICD-10 C33-34) zu vernehmen ist. Während Männer insgesamt häufiger betroffen sind als Frauen, befindet sich die Anzahl an Neuerkrankungen mit 35.169 Fällen im Jahr 2021 auf einem stabilen, jedoch tendenziell leicht rückläufigen Niveau.

Im Gegensatz dazu gab es bei Frauen einen (mit Ausnahme im des durch COVID-19 stark beeinflussten Jahre 2020) durchgehenden Anstieg an Neuerkrankungsfällen von 22.222 im Jahr 2017 auf 24.256 im Jahr 2021.

Aufgrund der insgesamt tendenziell steigenden Inzidenz für die Jahre 2014 bis 2019 prognostizierte das RKI im Rahmen der 13. Ausgabe auch für das Jahr 2022 eine weitere Zunahme an Neuerkrankungen auf insgesamt 59.700 (2). Es sei anzumerken, dass die Inzidenzschätzung im Rahmen der 14. Ausgabe für die Folgejahre aufgrund der schwer vorherzusagenden Inzidenzraten, die von der COVID-19-Pandemie beeinflusst wurden, nicht durchgeführt wurde. Daher wurde vom RKI auch auf die kurzfristige Prognose der Inzidenzraten bis 2024 verzichtet.

Tabelle 3-5: Inzidenz des Lungenkarzinoms in Deutschland (ICD-10 C33-C34) von 2017 bis 2021 (Fallzahlen und Rohe Rate pro 100.000 Einwohner)

Jahr	2017	2018	2019	2020	2021	Prognose des RKI für 2022
Inzidenz, Fallzahlen						
Männer	36.346	36.183	36.231	34.872	35.169	34.700 ^a
Frauen	22.222	22.678	23.977	23.358	24.256	25.000 ^a
Gesamt	58.568	58.861	60.208	58.230	59.425	59.700 ^a
Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000						
Männer	89,1	88,5	88,4	85,0	85,787,3	84,1 ^a
Frauen	53,1	54,0	57,0	55,4	57,6	59,9 ^a
Gesamt	70,9	71,0	72,5	70,0	71,4	72 ^a
a: Prognostizierte Zahlen des RKIs für 2022 (2)						
Abkürzungen: ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems						
Quellen: ZfKD-Datenabfrage vom 07.11.2024 – Inzidenz, Fallzahlen bzw. Rohe Rate in Deutschland (73); Gewählte Filter: Altersgruppen: 0-85+; Diagnose: Luftröhre (C33), Lunge und Bronchien (C34); Geschlecht: männlich, weiblich; Jahre: 2017-2021.						

Nachfolgend sind die vom ZfKD zur Verfügung gestellten Inzidenzzahlen nach Altersgruppe und Geschlecht aus dem Jahr 2021 abgebildet. Wie der Tabelle 3-6 zu entnehmen, ist mit zunehmendem Alter eine Häufung der Diagnose Lungenkarzinom zu beobachten, wobei ab einem Alter von 60 Jahren die höchsten Inzidenzen auftreten. Männer weisen im Alter von 65 bis 69 Jahren mit 6.337 Diagnosen die höchste Neuerkrankungszahl auf. Frauen hingegen erst in einem Alter von 70 bis 74 Jahren mit 4.303 Diagnosen. Da männliche Erkrankte weiterhin den Großteil an Neuerkrankungen ausmachen, ist auch insgesamt die Altersgruppe zwischen 65 und 69 Jahren mit 10.562 Diagnosen im Jahr 2021 am häufigsten betroffen.

Tabelle 3-6: Anzahl der Neuerkrankungen mit Lungenkarzinom in Deutschland 2019 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	<5	66
20-24	<5	6	10
25-29	12	15	27
30-34	28	37	65
35-39	77	87	164
40-44	184	185	369
45-49	381	414	795
50-54	1.081	1.239	2.320
55-59	2.293	3.084	5.377
60-64	3.546	5.114	8.660
65-69	4.225	6.337	10.562
70-74	4.303	6.210	10.513
75-79	3.441	5.304	8.745
80-84	2.881	4.657	7.538
≥85	1.799	2.476	4.275

Abkürzungen: ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
Quellen: ZfKD-Datenabfrage vom 07.11.2024 – Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland (72); Gewählte Filter:
Altersgruppen: 0-85+; Diagnose: Lunge (C33-C34); Geschlecht: männlich, weiblich; Jahr: 2021.

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

Für die Prävalenz stehen Daten des ZfKD für die Jahre 2004 bis 2019 zur Verfügung (Tabelle 3-7). Tabelle 3-7 zeigt die 5-Jahresprävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33-C34) von 2014 bis 2019. In diesem Zeitraum lässt sich eine stetige Zunahme der Fallzahlen bei Männern und Frauen feststellen. Auch die Rohe Rate pro 100.000 Einwohner ist für beide Geschlechter steigend.

Tabelle 3-7: 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland (ICD-10 C33-C34) von 2014 bis 2019 (Fallzahlen und Rohe Rate pro 100.000 Einwohner)

Jahr	2014	2015	2016	2017	2018	2019
5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen						
Männer	52.006	52.885	53.206	54.606	54.440	54.029
Frauen	32.225	34.146	36.036	37.788	38.701	39.453
Gesamt	84.231	87.031	89.242	92.394	93.141	93.482
5-Jahres-Prävalenz, Rohe Rate pro 100.000						
Männer	130,6	130,5	130,7	133,7	132,9	131,7
Frauen	77,9	82,0	86,2	90,1	92,0	93,6
Gesamt	104,25	106,25	108,45	111,9	112,45	112,65
Abkürzungen: ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems Quellen: ZfKD-Datenabfrage vom 10.12.2024 – Prävalenz, Fallzahlen bzw. Rohe Rate in Deutschland (73); Gewählte Filter: Altersgruppen: 0-75+; Diagnose: Lunge (C33-C34); Geschlecht: männlich, weiblich; Intervall-Länge in Jahren: 5; Jahre: 2014-2019.						

Tabelle 3-7 ist zu entnehmen, dass die 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms im Jahr 2019 bei 93.482 Fällen liegt. Für Männer liegt die Zahl bei 54.029 Fällen, für Frauen bei 39.453. Gesamtheitlich weist die Altersgruppe der 65-74-Jährigen die höchsten Fallzahlen auf, während weniger als 2% aller Fälle auf die Altersgruppe der 0-44-Jährigen entfallen.

Tabelle 3-8: Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland 2019 (ICD-10 C33-C34) nach Geschlecht und Altersgruppen

Altersgruppe in Jahren		0-44	45-54	55-64	65-74	75 und älter	Gesamt
5-Jahres-Prävalenz	Frauen	680	3.625	10.997	13.251	10.900	39.453
	Männer	681	3.782	13.653	18.948	16.965	54.029
	Gesamt	1.361	7.407	24.650	32.199	27.865	93.482
Abkürzungen: ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems Quellen: ZfKD-Datenabfrage vom 10.12.2024 – Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland (73); Gewählte Filter: Altersgruppen: 0-75+; Diagnose: Lunge (C33-C34); Geschlecht: männlich, weiblich; Intervall-Länge in Jahren: 5, Jahr: 2019							

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). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. 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.

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 in Kombination mit Lazertinib	ca. 869-3.223 (ca. 2.046 Patienten im Mittel)	ca. 764-2.833 (ca. 1.799 Patienten im Mittel)
a: Entspricht 87,91% aller Patienten der Zielpopulation. Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quellen: (74)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese – wenn möglich – durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein

Amivantamab in Kombination mit Lazertinib ist indiziert zur Erstlinientherapie erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR). Für Deutschland liegen zu den Patientenzahlen im Anwendungsgebiet von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib keine veröffentlichten Daten vor, weswegen folgend ein schrittweiser, inzidenzbasierter Ansatz zur Herleitung der Zielpopulation gewählt wird, der sich an vorherigen Beschlüssen orientiert (12, 75).

Tabelle 3-10: Herleitung der Zielpopulation

Schritt	Quelle	Inzidenz/Anteile	Patientenzahl
1	RKI; ZfKD-Datenbankabfrage (Deutschland) (72)	Projektion der jährlichen Inzidenz des Lungenkrebses (ICD-10 C33-34) mit 60.081 Patienten in 2024 (Tabelle 3-15)	60.081
2	Tragende Gründe zum G-BA Beschluss zu Trastuzumab vom 16.05.2024 (76)	Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC bei ungefähr 73,6 bis 83,6 %	44.220-50.228
3	Tragende Gründe zum G-BA Beschluss zu Trastuzumab vom 16.05.2024 (76)	Davon 71,1% bis 72,7% der Patienten im Stadium IIIB/IV	31.429-36.504
4	Tragende Gründe zum G-BA Beschluss zu Trastuzumab vom 16.05.2024 (76)	Erstlinientherapie bei 76,9% bis 96,1% der Patienten	24.169-35.080
5	Tragende Gründe zum G-BA Beschluss zu Dacomitinib vom 17.10.2019 (77)	Anteil von aktivierenden EGFR-Mutationen bei ungefähr 4,9 bis 10,3%	1.184-3.613
6	CRISP-Register (Deutschland) (31), Tragende Gründe zum G-BA Beschluss zu Dacomitinib vom 17.10.2019 (77)	Anteil von Patienten mit L858R/Del19 bei ungefähr 73,4 bis 89,2%	869-3.223
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), G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, 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 Quelle: (74)			

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 umfänglichste Quelle für Krebsinzidenzen dar. Bislang liegen allerdings nur Zahlen bis 2022 vor, sodass die Entwicklung der Inzidenz berücksichtigt werden muss. Wie in Tabelle 3-10 beschrieben, lässt sich für 2024 eine Inzidenz von **60.081** Lungenkarzinompatienten (ICD 10 C33-34) prognostizieren. Bei der Herleitung der Inzidenz ist zu berücksichtigen, dass tracheale Neoplasien (ICD-10 C33) nur 0,1% aller Lungenkarzinome ausmachen (72).

Schritt 2: Anteil an NSCLC-Patienten

Tabelle 3-11: Anteil an NSCLC-Patienten

Quelle	Studiendesign (Beobachtungszeitraum)	Patientenzahl	Anteil an NSCLC-Patienten
IQWiG zur Prüfung des Scientific Use Files des ZfKD (78)	Datensatz des ZfKD gesammelt aus den deutschen Krebsregistern (2009-2014)	303.976 (ICD-10 C33-34)	73,6-83,6%
Abkürzungen: IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom), ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten Quellen: (72)			

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 (79) von 2016 analysiert (78). 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**.

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. In den vergangenen Beschlüssen wird jeweils von einer Spanne von 73,6-83,6% an Patienten mit NSCLC ausgegangen (12, 76, 80-82) Gemäß dem Vorgehen des G-BAs wird diese Spanne auch zur weiteren Berechnung herangezogen. Daraus folgt eine Spanne von **44.220-50.228 NSCLC-Patienten**.

Schritt 3: Stadium IIIB/C, IV

Tabelle 3-12: 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 (78)	Datensatz des ZfKD gesammelt aus den deutschen Krebsregistern (2009-2014)	303.976 (ICD-10 C33-34)	59,9 ^a -61,1% ^{a2}
Boch et al. 2013 (83)	Beobachtungsstudie zu neudiagnostizierten NSCLC in Zentraleuropa (2009-2010)	732	52,7% ^b
Carrato et al. 2014 Studie EPICILIN (84)	Beobachtungsstudie zu NSCLC in Europa (2009-2010)	3.508 (513 in Deutschland)	63,7% ^c (für Deutschland)
Tragende Gründe zum G-BA Beschluss zu Trastuzumab vom 16.05.2024 (76)	-	-	71,1-72,7%
a: Ausgehend von 109.146 Patienten mit vorhandener Stadieneinteilung. a2: Ausgehend von 118.731 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: (74)			

Gemäß der Zulassung ist Amivantamab in Kombination mit Lazertinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom indiziert. Nach aktueller TNM-Klassifikation gemäß UICC 8, gültig seit 01.01.2017, wird eine Differenzierung des Stadiums IIIB in die Stadien IIIB und IIIC vorgenommen, um die mit dem Stadium IIIC einhergehende schlechtere Prognose abzubilden (1, 7, 19).

Auch bei der Beschreibung des fortgeschrittenen Stadiums des NSCLC liefert das IQWiG bei der Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files Ergebnisse zum Anteil an Patienten im Stadium IIIB/C oder IV mit einem Anteil von 59,9% (IIIB: ca. 9,6%, IV: ca. 50,4%, n=109.146) bis 61,1% (IIIB: ca. 9,3%, IV: ca. 51,8%, n=118.731) an inzidenten Patienten im Stadium IIIB (IIIB/C) oder IV an der Gesamtheit der Patienten mit einer Einteilung in ein Stadium (78).

Des Weiteren publizierten Boch et al. 2013 eine zentraleuropäische Kohortenstudie, welche Neuerkrankungen des NSCLC in der Routineversorgung untersuchte. 11,4% (n=82) der Patienten wurden im Stadium IIIB (IIIB/C) diagnostiziert und 40,3% (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 (83).

In der EPICLIN-Lung Studie, einer nicht-interventionellen Studie, welche 3.508 NSCLC-Patienten aus acht europäischen Ländern einschließt, werden für Deutschland 513 dokumentierte NSCLC-Fälle betrachtet, von denen für 96,7% der Patienten (n=497) eine Stadieneinteilung vorlag. Nach Carrato et al. 2014 zeigt sich ein Anteil von 21,0% (20,3%/96,7%) für Stadium IIIB (IIIB/IIIC) und ein Anteil von 42,7% (41,3%/96,7%) für Stadium IV. Insgesamt folgt daraus ein Anteil von 63,7% an NSCLC-Patienten im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (84).

Der G-BA leitet den Anteil an Patienten im Stadium IIIB (IIIB/C) oder IV im Verfahren zu Trastuzumab (76) über die Angaben in bisherigen Verfahren und der Auswertung des Tumorregisters München zum Anteil progredienter Patienten aus den Stadien I-IIIB her. Der Anteil der Patienten im **Stadium IIIB oder IV** wird auf **71,1-72,7%** beziffert. Diese Anteile werden zur Ableitung der Zielpopulation herangezogen. Damit liegt eine Spanne von **31.429-36.504 NSCLC-Patienten im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium** vor.

Schritt 4: Patienten mit Erstlinientherapie

In den Tragenden Gründen von Selpercatinib (85) und Trastuzumab (76) geht der G-BA davon aus, dass **76,9-96,1%** der Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC eine Erstlinientherapie erhalten. Diese Werte leiten sich aus den Daten der oben beschriebenen Studie EPICILIN-Lung sowie der Analyse des Tumorregisters Lungenkarzinom (TLK) von 2014 mit Daten von 2009 bis 2014 ab. Bei der Studie EPICILIN-Lung erhielten von den 212 Patienten im Stadium IV 163 Patienten eine Erstlinientherapie, woraus sich ein Anteil von 76,9% ergibt (84). Die Analyse des TLK zeigt, dass 78,5% der NSCLC-Patienten eine Erstlinienbehandlung erhielten (86). Eine Analyse versorgungsnaher Daten im deutschen Versorgungskontext kommt zu dem Schluss, dass 96,1% der Patienten eine Erstlinientherapie erhalten (87). Demzufolge erhalten **24.169-35.080 der Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC eine Erstlinientherapie**.

Schritt 5: Aktivierende EGFR-Mutationen

Bereits in den Verfahren zu Dacomitinib (77) und Osimertinib (12) sieht der G-BA den Anteil an Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen bei **4,9-10,3%**. Zwei Publikationen erlauben die Herleitung des Anteils an aktivierenden EGFR-Mutationen für Deutschland.

Tabelle 3-13: 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 (83)	Beobachtungsstudie zu neudiagnostizierten NSCLC in Zentraleuropa (2009-2010)	753	4,9% ^a
Schuette et al. 2015 REASON-Studie (14)	Beobachtungsstudie zu neudiagnostizierten NSCLC Stadium III/IV in Deutschland (2009-2012)	4.200	10,3% ^b
Tragende Gründe zum G-BA Beschluss zu Dacomitinib vom 17.10.2019 (77)	-	-	4,9-10,3%
a: Ausgehend von 552 auswertbaren Patienten. b: Ausgehend von 4.196 Patienten, die den ein- und Ausschlusskriterien entsprechen. Abkürzungen: EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor), G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) Quellen: (74)			

In der Registeranalyse von Boch et al. werden die Daten von 552 auswertbaren NSCLC-Patienten aus den Jahren 2009-2010 betrachtet. Insgesamt wiesen 27 Patienten (4,9%) eine aktivierende EGFR-Mutation auf (83).

In der nicht-interventionellen Beobachtungsstudie von Schuette et al. (REASON-Studie) wurden epidemiologische Daten samt des EGFR-Mutationsstatus von insgesamt 4.200 Patienten mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenen NSCLC im Stadium IIIB/IV in Deutschland erhoben. Die Auswertung der Daten zeigte auf, dass bei 431 Patienten (10,3%) eine EGFR-Mutation vorlag (14).

Zieht man die oben genannte Spanne heran, weisen im vorliegenden Anwendungsfall 1.184-3.613 der NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/C oder IV, die eine Erstlinientherapie erhalten, eine aktivierende EGFR-Mutation auf.

Schritt 6: EGFR Exon-19-Deletionen (Exon-19-Del) und Exon-21-L858R-Substitutionsmutation (Exon-21-L858R-Sub)

Für die Berechnung des Anteils der Patienten mit Deletion im Exon-19 (Del19) oder Substitutionsmutation im Exon-21 (L858R) können für Deutschland die folgenden Quellen herangezogen werden:

Tabelle 3-14: Übersicht an Quellen zum Anteil an Patienten mit EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub in Deutschland

Quelle	Studiendesign (Beobachtungszeitraum)	Patientenzahl	Anteil mit EGFR- Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21- L858R-Sub
CRISP (31)	Prospektives klinisches Register zu NSCLC Stadium II-IV in Deutschland (2015 -2022)	805 (mit EGFR-Mutation)	73,4
Tragende Gründe zum G-BA Beschluss zu Dacomitinib vom 17.10.2019 (77)			86%-89,2%
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-19-Del: Exon-19-Deletionen, Exon-21-L858R-Sub: Exon-21-L858R-Substitutionsmutation, NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) Quellen:(74)			

Das offene, nicht interventionelle, prospektive, multizentrische Register CRISP (Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients) 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. Ziel ist die Untersuchung neuer Behandlungsansätze für das NSCLC in der „real world“-Versorgung, indem im Register alle relevanten Daten inklusive molekularer Testung und verschiedene Outcome-Parameter erfasst werden (88). Im Bericht von 2023 wird auf die Inzidenz der EGFR-Exon-19-Del und EGFR-Exon-21-L858R-Sub eingegangen. Von 805 Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und EGFR-Mutation weisen 591 Patienten eine Deletion im Exon-19 (n=336, 41,7%) oder die Punktmutation L858R im Exon-21 (n=255, 31,7%) auf. Das entspricht einem Anteil von **73,4%** (31).

In den Tragenden Gründen von Dacomitinib (77) geht der G-BA davon aus, dass ca. **86%-89%** der erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC die aktivierenden EGFR-Mutationen-Exon-21-L858R-Sub oder Exon-19-Del aufweisen. Diese Werte lassen sich anhand der Summe der Anteile aus EGFR-Exon-21-L858R-Sub (23,7%-27,3%) und Exon-19-Del (61,3%-61,9%) aus den Daten der Publikation von Gahr et al. 2013 und der Publikation von Faehling et al. 2017 ableiten (89, 90). In der Studie von Gahr et al. weisen 73 von 118 Patienten eine Deletion in Exon-19 auf, woraus sich ein Anteil von 61,9% ergibt und 27 von 118 Patienten eine L858R-Substitutionsmutation in Exon-21, was einen Anteil von 22,9% bedeutet (90). Aus der Analyse der Studie von Faehling et al. 2017 resultiert ein Anteil mit EGFR-Exon-21-L858R-Sub von 27,3% (12 von 44 Patienten) und ein Anteil mit EGFR-Exon-19-Del von 61,4% (27 von 44 Patienten) (89).

Zieht man jeweils die Obergrenzen der Anteile aus EGFR-Exon-21-L858R-Sub (27,3%) und Exon-19-Del (61,9%) heran, erhält man einen Anteil von **89,2%** an erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC die aktivierende EGFR-Mutationen Exon-21-L858R-Sub oder Exon-19-Del aufweisen.

Aus der zusätzlichen Berücksichtigung der aktuellen CRISP-Auswertung für den deutschen Versorgungskontext sowie den Angaben in vorherigen Verfahren resultiert eine Spanne von **73,4%-89,2%**.

Es ergeben sich unter Berücksichtigung der Spanne im vorliegenden Anwendungsfall **869-3.223 Patienten** mit **lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC** mit einer **Deletion im Exon-19 oder Substitutionsmutation im Exon-21 (L858R)**.

Schritt 7: Bestimmung der GKV-Zielpopulation für 2024

Zum Stichtag 30.06.2024 lebten 84.708.010 Einwohner in Deutschland (91). Basierend an der Anzahl der 74.469.317 Personen, die stand Oktober 2024 gesetzlich versichert waren (92), ergibt sich ein Anteil der GKV-Versicherten (Gesetzliche Krankenversicherung) an der Gesamtpopulation von 87,91% (Tabelle 3-10). Basierend auf einer Zielpopulation von ca. **869-3.223 Patienten** resultiert damit eine GKV-Zielpopulation in Höhe von ca. **764-2.833 Patienten** (siehe Tabelle 3-17).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu soweit möglich eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Prognose der Inzidenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33-C34)

Zur Prognose der Inzidenz des Bronchialkarzinoms für die nächsten fünf Jahre liegen für Deutschland keine aktuellen Quellen wie Krebsregister oder entsprechende Primärliteratur vor. Daher stellen die Daten des ZfKD, die für die Inzidenz bis ins Jahr 2022 reichen, die bestverfügbare Evidenz dar. Gemäß dem ZfKD sind vor allem die veröffentlichten Zahlen für das letzte Inzidenzjahr (2022) noch als vorläufig anzusehen und es sei mit einem nachträglichen Anstieg zu rechnen (71) weswegen sich im Folgenden bei den Daten zur Inzidenz auf die jüngsten Zahlen des Jahres 2021 bezogen wird.

Für die Projektion der Daten wird die mittlere Wachstumsrate als geometrisches Mittel der Wachstumsraten der letzten fünf bekannten Jahre (2017 bis 2021 für die Inzidenz) berechnet. Anhand dieser Wachstumsrate werden die epidemiologischen Kennzahlen bis zum Jahr 2029 abgeleitet (Tabelle 3-15).

Aufgrund der unzureichenden Datenlage ist die Berechnung der Prävalenz und Inzidenz für die nächsten fünf Jahre insgesamt mit Unsicherheit behaftet. Eine Unter- oder Überschätzung kann nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund der großen Schwankungen in den Trends zu Inzidenz- und Prävalenzzahlen in den Jahren 2020 bis 2022, ist es unsicher, ob sich der erfasste Rückgang der Inzidenz auch in den Jahren ab 2023 fortsetzt.

Gemäß dem ZfKD sind vor allem die veröffentlichten Zahlen für das letzte Inzidenzjahr (2022) noch als vorläufig anzusehen und es sei mit einem nachträglichen Anstieg zu rechnen (71). Unter Ausschluss des Jahres 2022 und der Betrachtung der erfassten Fallzahlen von 2017 bis 2021 kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die ermittelte Steigerungsrate den Zuwachs der Patienten, trotz durch den aus Krankenhausstatistiken und von einzelnen Registern berichteten Rückgang von diagnostizierten Krebserkrankungen im 1. Jahr der COVID-19-Pandemie und darauffolgend, adäquat abbildet. Als Sensitivitätsanalyse wird zusätzlich die Steigerung basierend auf den Daten bis zum Jahr 2019 berechnet.

Tabelle 3-15: Fortgeschriebene Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland (ICD-10 C33-C34)

Altersgruppe in Jahren	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
Steigerung^a	Inzidenz auf Basis des Jahres 2021 fortgeschrieben								
0,36%	59.645	59.862	60.081	60.300	60.519	60.740	60.962	61.184	61.407
Steigerung^b	Inzidenz auf Basis des Jahres 2019 fortgeschrieben (Sensitivitätsanalyse)								
0,63%	61.359	61.747	62.138	62.531	62.927	63.325	63.726	64.129	64.535
a: Durchschnittliche jährliche Steigerungsrate aus den Daten von 2015-2019 des ZfKD, gerundet auf zwei Nachkommastellen. $\text{Jährliche Steigerungsrate Inzidenz (2017-2021)} = \sqrt[4]{\frac{\text{Inzidenz 2021}}{\text{Inzidenz 2017}}} - 1$ $\text{Jährliche Steigerungsrate Inzidenz (2015-2019)} = \sqrt[4]{\frac{\text{Inzidenz 2019}}{\text{Inzidenz 2015}}} - 1$ Abkürzungen: ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten Quellen: ZfKD-Datenabfrage vom 07.11.2024 – Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland (72); Gewählte Filter: Altersgruppen: 0-85+; Diagnose: Luftröhre (C33), Lunge und Bronchien (C34); Geschlecht: männlich, weiblich; Jahre: 2014-2019; eigene Berechnung: (74)									

Für die Inzidenz resultiert eine Steigerungsrate von 0,36% bzw. 0,61% (Sensitivitätsanalyse). Da die Prognose der Inzidenz auf dem geometrischen Mittel der Wachstumsraten der einbezogenen Jahre basiert und durch die COVID-19-Pandemie die erfassten Fallzahlen der Jahre 2020 bis 2022 beeinflusst werden, erfolgt eine Fortschreibung der Inzidenz auf Basis des Jahres 2019 und des Jahres 2021. Die auf Grundlage der Steigerungsrate von 0,36% ermittelte Inzidenz für 2024 liegt mit 60.081 Neuerkrankungen knapp unter der Anzahl an Neuerkrankungen von 62.138 bei Fortschreiben Inzidenz auf Basis des Jahres 2019 und einer Steigerungsrate von 0,63%. Für das Jahr 2030 beläuft sich die geschätzte Inzidenz je nach Berechnungsgrundlage auf 61.407 (Berichtsjahr 2021, Steigerungsrate 0,36%) bzw. 64.535 (Grundlage Berichtsjahr 2019, Steigerungsrate 0,63%) Neuerkrankungen.

Die Prognose der wesentlichen Änderungen der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten 5 Jahre wird durch einen dramatischen Rückgang an diagnostizierten Lungenkrebserkrankungen getrieben und ist daher mit Unsicherheit behaftet. Externe Faktoren wie pandemiebedingte Veränderungen in der Diagnostik (z. B. verminderte Nutzung von Früherkennungsuntersuchungen) sowie mögliche Verzerrungen in den Daten durch unterlassene Diagnosen und Verzögerungen bei Behandlungen könnten die Prognose für zukünftige Inzidenzen von Lungenkrebs negativ beeinflussen (2, 93).

Prognose der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Basierend auf den Fallzahlen der Jahre 2017 bis 2021 ergibt sich für die Inzidenz eine Steigerungsrate von 0,36% (Tabelle 3-15). Da die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation basierend auf der Inzidenz hergeleitet wird, wird dieselbe Steigerungsrate angewendet. Die Prognose der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation für die Jahre 2025 bis 2029 ist Tabelle 3-16 zu entnehmen.

Tabelle 3-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für das Jahr 2024 und Prognose für die Jahre 2025-2029

Jahr	Anzahl Patienten GKV-Population
2024	763-2.833
<i>Prognose basierend auf Steigerungsrate Inzidenz 0,36%</i>	
2025	767-2.843
2026	770-2.854
2027	772-2.864
2028	775-2.875
2029	778-2.885

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 3-17: 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 in Kombination mit Lazertinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht- kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21- Substitutionsmutationen (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor- Rezeptor (EGFR); Erstlinie	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen	1.799 ^a (764-2.833)
a: Arithmetisches Mittel der Unter- und Obergrenze der jeweiligen Patientenzahlen. Abkürzungen: EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor), NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) Quelle: (74)			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 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. Die Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzen leitet sich aus den Abschnitten 4.3 und 4.4 des Moduls 4 ab.

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. Für den Abschnitt 3.2.4 „Anzahl der Patienten in der Zielpopulation“ wurde eine orientierende Literaturrecherche mit den Suchbegriffen für „NSCLC“ und „Exon-19“, "Exon-21-L858R" 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. Als relevante Quelle wird außerdem die Erhebung des prospektiven CRISP-Registers (31), welches von Johnson & Johnson unterstützt wird, herangezogen. Um den Anteil von GKV-Patienten für das Jahr 2024 zu bestimmen, wurde auf die vom Statistischen Bundesamt veröffentlichten Bevölkerungsfortschreibung sowie der vom G-BA empfohlenen Quelle (Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) - Kennzahlen und Faustformeln) zurückgegriffen (91, 92).

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. Version 3.0 – März 2024*. 2024.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). *Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe*. 2023.
3. Horn L, Eisenberg R, Gius D, Kimmelschue KN, Massion PP, Putnam JB, et al. *Cancer of the Lung: Non-Small Cell Lung Cancer and Small Cell Lung Cancer*. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE, editors. *Abeloff's Clinical Oncology (Fifth Edition)*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2014. p. 1143-92.e13.
4. Weinstein IB, Joe A. *Oncogene Addiction*. *Cancer Research*. 2008;68(9):3077-80.
5. Hanahan D, Weinberg RA. *Hallmarks of cancer: the next generation*. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
6. Nationales Netzwerk Genomische Medizin Lungenkrebs (nNGM). *Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC). Treibermutationen bei Lungenkrebs 2022* [04.12.2024]. <https://nngm.de/patienten/treibermutationen/>.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). *Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) 2022* [05.12.2024]. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@guideline/html/index.html>.
8. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. *Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment*. *Mayo Clinic Proceedings*. 2019;94(8):1623-40.
9. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. *Initial Evaluation of the Patient With Lung Cancer: Symptoms, Signs, Laboratory Tests, and Paraneoplastic Syndromes: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition)*. *CHEST*. 2007;132(3):149S-60S.
10. 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 Network Open*. 2020;3(3):e200643-e.
11. Tsim S, O'Dowd CA, Milroy R, Davidson S. *Staging of non-small cell lung cancer (NSCLC): a review*. *Respir Med*. 2010;104(12):1767-74.
12. 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)*. 2019.
13. 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;112:216-24.

14. 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):1254-61.
15. 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):S526-36.
16. World Health Organization IAFRoC, International Academy of Pathology,. *Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. IARC Press; 2004.
17. Schnabel PA. *The new WHO classification of lung cancer*. 2016.
18. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours - Eighth Edition*. Wiley | Blackwell; 2017.
19. 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.
20. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H, Jr., Stevens CW. *Treatment of Non-small Cell Lung Cancer-Stage IIIA: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition)*. CHEST. 2007;132(3):243S-65S.
21. Wittekind C. *TNM 2010*. *Der Pathologe*. 2010;31(2):153-60.
22. Passlick B, Waller C, Nestle U. *Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom*. best practice onkologie. 2010;5(4):4-14.
23. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. *Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship*. *Mayo Clinic Proceedings*. 2008;83(5):584-94.
24. Bhattacharya P, Dessain SK, Evans TL. *Palliative Care in Lung Cancer: When to Start*. *Current Oncology Reports*. 2018;20(11):90.
25. Deutsche Krebsgesellschaft. *Behandlung nichtkleinzelliger Lungenkarzinome (NSCLC) 2018* [01.12.2024]. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/lungenkrebs/therapie/therapie-nichtkleinzelliger-lungenkarzinome-nsclc.html>.
26. Roche Registration GmbH. *Fachinformation Avastin® (Bevacizumab)* [Stand: Dezember 2022]. 2022.
27. 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* 2017.
28. Soltermann A, Moch H. *Klinisch relevante Biomarker des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms. Diagnostik, Prognose, Therapie und Prävention*. *The Medical Journal (TMJ)*; 2009 (4): 26-29.
29. 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):526-9.
30. 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):1059-68.
31. AIO-Studien-gGmbH (AIO). *CRISP Interim analysis: NSCLC stage IV, IIIB/C palliative. Database cut 30.09.2023*. 2023.

32. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. *Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology. 2023;34(4):339-57.
33. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, et al. *Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms*. unter Mitwirkung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Pathologie, der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie, der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie, der Deutschen Röntgen Gesellschaft, der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie, der Österreichischen Gesellschaft für Radioonkologie, Radiobiologie und medizinische Radiophysik. 2011;65(08):e51-e75.
34. 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):113-25.
35. 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;39:531-42.
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):535-46.
37. O’Kane GM, Bradbury PA, Feld R, Leighl NB, Liu G, Pisters K-M, et al. *Uncommon EGFR mutations in advanced non-small cell lung cancer*. Lung Cancer. 2017;109:137-44.
38. Zhang J, MJ IJ, Oberoi J, Karnchanachari N, Bergin RJ, Franchini F, et al. *Time to diagnosis and treatment of lung cancer: A systematic overview of risk factors, interventions and impact on patient outcomes*. Lung Cancer. 2022;166:27-39.
39. Shimamura SS, Shukuya T, Asao T, Hayakawa D, Kurokawa K, Xu S, et al. *Survival past five years with advanced, EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small cell lung cancer-is there a "tail plateau" in the survival curve of these patients?* BMC Cancer. 2022;22(1):323.
40. van Meerbeeck JP, Franck C. *Lung cancer screening in Europe: where are we in 2021?* Transl Lung Cancer Res. 2021;10(5):2407-17.
41. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Aluru JS, Barsouk A. *Epidemiology of lung cancer*. Contemp Oncol (Pozn). 2021;25(1):45-52.
42. Vyse S, Huang PH. *Targeting EGFR exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer*. Signal Transduct Target Ther. 2019;4:5.
43. Melosky B, Kambartel K, Hantschel M, Bennetts M, Nickens DJ, Brinkmann J, et al. *Worldwide Prevalence of Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis*. Mol Diagn Ther. 2022;26(1):7-18.
44. Steuer CE, Behera M, Berry L, Kim S, Rossi M, Sica G, et al. *Role of race in oncogenic driver prevalence and outcomes in lung adenocarcinoma: Results from the Lung Cancer Mutation Consortium*. Cancer. 2016;122(5):766-72.
45. Castellanos E, Feld E, Horn L. *Driven by Mutations: The Predictive Value of Mutation Subtype in EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer*. J Thorac Oncol. 2017;12(4):612-23.

46. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. *Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC*. N Engl J Med. 2020;382(1):41-50.
47. Koulouris A, Tsagkaris C, Corriero AC, Metro G, Mountzios G. *Resistance to TKIs in EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: From Mechanisms to New Therapeutic Strategies*. Cancers (Basel). 2022;14(14).
48. Fu K, Xie F, Wang F, Fu L. *Therapeutic strategies for EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients with osimertinib resistance*. J Hematol Oncol. 2022;15(1):173.
49. Girard N, Besse B, Bernabé Caro R, Goto K, Leigh N, Ohe Y, et al. *EP08.02-016 Frontline and Post-Osimertinib Therapy for EGFR-mutant Advanced NSCLC: Treatment Patterns, Outcomes, Healthcare Use and Costs*. Journal of Thoracic Oncology. 2022;17(9):S404-S5.
50. Pérol M, Chouaid C, Bjerrum A, Bosquet L, Cabrieto J, Luccarini I, et al. *26P Prognostic factors and outcomes of patients (Pts) with advanced NSCLC while on osimertinib (Osi) treatment (Tx): A retrospective database study*. ESMO Open. 2024;9:102605.
51. Leonetti A, Sharma S, Minari R, Perego P, Giovannetti E, Tiseo M. *Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer*. Br J Cancer. 2019;121(9):725-37.
52. Cho BC, Cheng Y, Zhou C, Ohe Y, Imamura F, Lin MC, et al. *Mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib: Preliminary data from the phase III FLAURA study*. Annals of Oncology. 2018;29:ix177.
53. Akli A, Girard N, Fallet V, Rousseau-Bussac G, Gounant V, Friard S, et al. *Histomolecular Resistance Mechanisms to First-Line Osimertinib in EGFR-Mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Multicentric Retrospective French Study*. Target Oncol. 2022;17(6):675-82.
54. Schoenfeld AJ, Chan JM, Kubota D, Sato H, Rizvi H, Daneshbod Y, et al. *Tumor Analyses Reveal Squamous Transformation and Off-Target Alterations As Early Resistance Mechanisms to First-line Osimertinib in EGFR-Mutant Lung Cancer*. Clin Cancer Res. 2020;26(11):2654-63.
55. Chamorro DF, Cardona AF, Rodriguez J, Ruiz-Patino A, Arrieta O, Moreno-Perez DA, et al. *Genomic Landscape of Primary Resistance to Osimertinib Among Hispanic Patients with EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Results of an Observational Longitudinal Cohort Study*. Target Oncol. 2023;18(3):425-40.
56. Qin K, Hou H, Liang Y, Zhang X. *Prognostic value of TP53 concurrent mutations for EGFR- TKIs and ALK-TKIs based targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis*. BMC Cancer. 2020;20(1):328.
57. Ferrara MG, Belluomini L, Smimmo A, Sposito M, Avancini A, Giannarelli D, et al. *Meta-analysis of the prognostic impact of TP53 co-mutations in EGFR-mutant advanced non-small-cell lung cancer treated with tyrosine kinase inhibitors*. Crit Rev Oncol Hematol. 2023;184:103929.
58. Lee SY, Choi CM, Chang YS, Lee KY, Kim SJ, Yang SH, et al. *Real-world experience of afatinib as first-line therapy for advanced EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer in Korea*. Transl Lung Cancer Res. 2021;10(12):4353-67.
59. Lorenzi M, Ferro A, Cecere F, Scattolin D, Del Conte A, Follador A, et al. *First-Line Osimertinib in Patients with EGFR-Mutant Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Outcome and Safety in the Real World: FLOWER Study*. Oncologist. 2022;27(2):87-e115.

60. Jiang T, Cheng R, Zhang G, Su C, Zhao C, Li X, et al. *Characterization of Liver Metastasis and Its Effect on Targeted Therapy in EGFR-mutant NSCLC: A Multicenter Study*. Clin Lung Cancer. 2017;18(6):631-9 e2.
61. Felip E, Cho BC, Gutierrez V, Alip A, Besse B, Lu S, et al. *Amivantamab plus lazertinib versus osimertinib in first-line EGFR-mutant advanced non-small-cell lung cancer with biomarkers of high-risk disease: a secondary analysis from MARIPOSA*. Ann Oncol. 2024;35(9):805-16.
62. 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. Version 4.01 – Dezember 2024. Konsultationsfassung*. 2024.
63. Shao J, Li J, Song L, He Q, Wu Y, Li L, et al. *The number of brain metastases predicts the survival of non-small cell lung cancer patients with EGFR mutation status*. Cancer Rep (Hoboken). 2022;5(9):e1550.
64. Besse B, Lee SH, Lu S, Stroyakovskiy D, Yazici O, Rodriguez Cid JR, et al. *LBA55 Mechanisms of acquired resistance to first-line amivantamab plus lazertinib versus osimertinib in patients with EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer: An early analysis from the phase III MARIPOSA study*. Annals of Oncology. 2024;35:S1245-S6.
65. Janssen Research & Development, LLC. *ClinicalTrials.gov: A Study of Lazertinib With Subcutaneous Amivantamab Compared With Intravenous Amivantamab in Participants With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Mutated Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (PALOMA-3)* 2024 [11.12.2024]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05388669>.
66. Janssen Research & Development, LLC. *ClinicalTrials.gov: A Study of Amivantamab in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors Including Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer (PALOMA-2)* 2024 [11.12.2024]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05498428>.
67. Janssen Research & Development, LLC. *ClinicalTrials.gov: Enhanced Dermatological Care to Reduce Rash and Paronychia in Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Treated First-line With Amivantamab Plus Lazertinib (COCOON)*, NCT06120140 2024 [13.12.2024]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06120140>.
68. Janssen Research & Development, LLC. *ClinicalTrials.gov: Premedication to Reduce Amivantamab Associated Infusion Related Reactions* 2024 [11.12.2024]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05663866>.
69. Leighl NB, Akamatsu H, Lim SM, Cheng Y, Minchom AR, Marmarelis ME, et al. *Subcutaneous Versus Intravenous Amivantamab, Both in Combination With Lazertinib, in Refractory Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: Primary Results From the Phase III PALOMA-3 Study*. J Clin Oncol. 2024;42(30):3593-605.
70. Cho BC, Girard N, Sauder MB, Feldman J, Li W, Bozorgmehr F, et al. *P3.12D.04 Enhanced vs Standard Dermatologic Management with Amivantamab-Lazertinib in Advanced NSCLC: Phase 2 COCOON Study*. Journal of Thoracic Oncology. 2024;19(10):S347.

71. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). *Datenbankabfrage* 2024 [26.11.2024].
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html.
72. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). *Zusammenfassung der Datenbankabfragen mit Schätzung der Inzidenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten für C33+C34 in den Jahren 1999-2021. Fallzahlen & Rohe Rate. Letzte Aktualisierung: 05.09.2024* 2024 [06.11.2024].
73. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). *Zusammenfassung der Datenbankabfragen mit Schätzung der Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten für C33+C34 in den Jahren 2004-2019. Fallzahlen & Rohe Rate. Letzte Aktualisierung: 05.09.2024* 2024 [10.12.2024].
74. Johnson & Johnson. *Herleitung der Zielpopulation für Amivantamab (MARIPOSA). Eigene Berechnungen vom 12.12.2024.* 2024.
75. 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 Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, 1. Linie, EGFR-Mutation, Kombination mit Erlotinib).* 2020.
76. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Trastuzumab deruxtecan (Neues Anwendungsgebiet: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, HER2(ERBB2)-Mutation, vorbehandelt).* 2024.
77. 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.* 2019.
78. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *IQWiG-Berichte – Nr. 798. Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation.* 2019.
79. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Nivolumab (Opdivo®). Modul 3 C - Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen* 2016.
80. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Cemiplimab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, PD-L1-Expression $\geq 1\%$, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie).* 2023.

81. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Durvalumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR/ALK-negativ, Erstlinie, Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie).* 2023.
82. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 1 %, neoadjuvante Therapie, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie).* 2024.
83. Boch C, Kollmeier J, Roth A, Stephan-Falkenau S, Misch D, Grüning W, et al. *The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study.* BMJ Open. 2013;3(4):e002560.
84. 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.* Current Medical Research and Opinion. 2014;30(3):447-61.
85. 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 Selpercatinib (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RETFusion-positiv, nach Platinbasierter Chemo- und/oder Immuntherapie).* 2021.
86. 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 rezidiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie.* 2014.
87. Hardtstock F, Myers D, Li T, Cizova D, Maywald U, Wilke T, et al. *Real-world treatment and survival of patients with advanced non-small cell lung Cancer: a German retrospective data analysis.* BMC Cancer. 2020;20(1):260.
88. Griesinger F. *CRISP-Register: Test- und Therapierealität bei Lungenkrebs.* Im Focus Onkologie. 2018;21(1):3-.
89. Faehling M, Schwenk B, Kramberg S, Eckert R, Volckmar AL, Stenzinger A, et al. *Oncogenic driver mutations, treatment, and EGFR-TKI resistance in a Caucasian population with non-small cell lung cancer: survival in clinical practice.* Oncotarget. 2017;8(44):77897-914.
90. Gahr S, Stoeck 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):1821-8.
91. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). *Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen) [Stand: 30.09.2024] 2024 [04.12.2024].* <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#616584>.

92. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). *Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Monatswerte Januar - Oktober 2024*. 2024.
93. Inwald EC, Klinkhammer-Schalke M, Müller-Nordhorn J, Voigtländer S, Gerken M, Ortmann O. *Auswirkungen der COVID-19-Pandemie auf die Inzidenz und Therapie von Krebserkrankungen*. Forum. 2022;37(3):198-203.

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 3-24 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/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. 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. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-18: 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)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Amivantamab	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR); Erstlinienbehandlung	Kontinuierlich in vierwöchigen Zyklen: Amivantamab 1.050 mg <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1, Tag 1: 350 mg Woche 1, Tag 2: 700 mg Woche 2-4: 1.050 mg Ab Woche 5: Kontinuierlich: 2 x pro 28-Tage-Zyklus an Tag 1,15 1.050 mg [für Patienten unter 80 kg]	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 28,1 ^a <u>Folgejahre:</u> 26,1	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1 ^a <u>Folgejahre:</u> 1	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 28,1 ^a <u>Folgejahre:</u> 26,1
+ Lazertinib		Kontinuierlich in vierwöchigen Zyklen 240 mg p.o. 1 x täglich	365	1	365

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)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Afatinib Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit der aktivierenden EGFR-Mutation Deletion im Exon-19)</i>					
Afatinib	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR); Erstlinienbehandlung	Kontinuierlich, 1x täglich	365	1	365
<i>Osimertinib Monotherapie</i>					
Osimertinib	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR); Erstlinienbehandlung	Kontinuierlich, 1x täglich	365	1	365
<i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i>					

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)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
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 Dosissplit nur in der ersten Behandlungswoche erfolgt, wird auf eine getrennte Darstellung verzichtet. Abkürzungen: EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor), Exon-19-Deletion: aktivierende Exon-19-Deletionssmutationen, kg: Kilogramm, L858R: aktivierende Exon-21-Substitutionsmutationen, NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); p.o.: per oral, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Amivantamab in Kombination mit Lazertinib

Amivantamab

Amivantamab in Kombination mit Lazertinib ist gemäß Fachinformation indiziert zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen (1). Die Angaben zum Behandlungsmodus für Amivantamab entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von Rybrevant®.

Die Behandlung erfolgt im ersten Therapiezyklus (4 Wochen bzw. 28 Tage) einmal wöchentlich i.v. zu der empfohlenen Dosis von 1.050 mg. In der Behandlungswoche 1 wird die empfohlene Dosis von 1.050 mg auf Tag 1 und 2 aufgeteilt. Ab der fünften Woche erfolgt die Behandlung in einem 28-Tage-Zyklus zu der empfohlenen Dosis von 1.050 mg an den Tagen 1 und 15. In der Erhaltungstherapie wird Amivantamab in einem 28-Tage-Zyklus für Patienten unter 80 kg in einer Dosierung von 1.050 mg als i.v.-Infusion über mehrere Stunden an den Tagen 1 und 15 verabreicht. Für Patienten über 80 kg erfolgt die Behandlung im ersten Therapiezyklus zu der empfohlenen Dosis von 1.400 mg. In der Behandlungswoche 1 wurde die empfohlene Dosis von 1.400 mg auf Tag 1 und 2 aufgeteilt. Ab der fünften Woche erfolgt die Behandlung in einem 28-Tage-Zyklus an den Tagen 1 und 15 zu der empfohlenen Dosis von 1.400 mg verabreicht. Das entspricht einem Behandlungstag pro Zyklus für die Berechnung (1). Im ersten Therapiejahr fallen somit insgesamt 28,1 Behandlungstage an. In allen Folgejahren fallen insgesamt 26,1 Behandlungstage an. Für die Angaben zum Körpergewicht (KG) wird auf die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ mit einem durchschnittlichen KG in Höhe von 77,7 kg zurückgegriffen (2).

Die Fachinformation enthält keine Angabe zur Dauer der Behandlung (1). 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 13 Zyklen entspricht.

Lazertinib

Die Angaben zur Behandlung mit Lazertinib wurden der Fachinformation entnommen. Die empfohlene Tagesdosis für Lazertinib beträgt 240 mg einmal täglich (3).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Afatinib

Die Angaben zur Behandlung mit Afatinib wurden der Fachinformation von GIOTRIF® entnommen (4). Die empfohlene Dosis beträgt 40 mg einmal täglich. Bei Patienten, die die Anfangsdosis von 40 mg einmal täglich im ersten Behandlungszyklus gut vertragen, kann eine Dosiserhöhung bis auf maximal 50 mg einmal täglich in Betracht gezogen werden. Nach einer Dosisreduktion sollte keine Dosiserhöhung erfolgen. Die Tageshöchstdosis beträgt 50 mg. Symptomatische Nebenwirkungen lassen sich durch eine Unterbrechung der Behandlung und Dosisreduktion oder durch Absetzen von Afatinib behandeln.

Gemäß Fachinformation soll die Behandlung mit Afatinib bis zum Fortschreiten der Erkrankung fortgesetzt werden oder bis der Patient das Arzneimittel nicht mehr verträgt. Es wird daher von 365 Behandlungstagen pro Jahr ausgegangen.

Osimertinib

Die Angaben zur Therapie mit Osimertinib wurden der Fachinformation entnommen. Die empfohlene Tagesdosis für Osimertinib beträgt 80 mg einmal täglich. Aufgrund individueller Sicherheits- und Verträglichkeitsaspekte kann eine Dosisreduktion auf 40 mg einmal täglich erfolgen (5).

Gemäß Fachinformation kann die Behandlung bis zu einer Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgeführt werden. Daher wird von 365 Behandlungstagen pro Jahr ausgegangen.

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 in der Fachinformation empfohlenen Dosis – falls erforderlich als Spanne – an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer).

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 mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR); Erstlinienbehandlung	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 28,1 ^a <u>Folgejahre:</u> 26,1	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 3 x 350 mg = 1.050 mg <u>Folgejahre:</u> 3 x 350 mg = 1.050 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 29.505 mg <u>Folgejahre:</u> 27.405 mg
+ Lazertinib		365	240 mg	87.600 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)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Afatinib Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit der aktivierenden EGFR-Mutation Deletion im Exon-19)</i>				
Afatinib	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR); Erstlinienbehandlung	365	40 mg	14.600 mg
<i>Osimertinib Monotherapie</i>				
Osimertinib	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR); Erstlinienbehandlung	365	80 mg	29.200 mg
Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen. 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 Dosissplit nur in der ersten Behandlungswoche erfolgt, wird auf eine getrennte Darstellung verzichtet.				

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)
Abkürzungen: EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor), Exon-19-Deletion: aktivierende Exon-19-Deletionssmutationen, kg: Kilogramm, KOF: Körperoberfläche, L858R: aktivierende Exon-21-Substitutionsmutationen, NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor				

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).

Zur Berechnung des Verbrauchs in Abhängigkeit von KG oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Statistik „Mikrozensus – Fragen zur Gesundheit 2021“ (2) zugrunde gelegt. Das durchschnittliche KG ist dort mit 77,7 kg beschrieben. Die Körpergröße kann aus dieser Statistik mit 172,5 cm entnommen werden. Daraus errechnet sich mit der DuBois-Formel eine KOF von 1,91 m², die angesetzt wird.

Zu bewertendes Arzneimittel

Amivantamab in Kombination mit Lazertinib

Amivantamab wird entsprechend der Angaben der Fachinformation am ersten Tag eines 14-tägigen Zyklus als mehrstündige Infusion verabreicht (1). Bei dem zugrunde gelegten durchschnittlichen KG der Patienten von 77,7 kg (2) ergibt sich eine Dosis von 1.050 mg wöchentlich in den ersten 4 Wochen des Zyklus 1, für die je Behandlungstag drei Durchstechflaschen je 350 mg einzusetzen sind. Ab der 5. Woche ergibt sich eine Dosis von 1.050 mg an den Tagen 1 und 15 bei einer vierwöchentlichen Zyklusdauer. Bei 28,1 Behandlungstagen im ersten Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 29.505 mg. In den Folgejahren werden bei 26,1 Gaben somit 27.405 mg verbraucht.

Die Angaben zur Behandlung mit Lazertinib wurden der Fachinformation entnommen. Die empfohlene Tagesdosis für Lazertinib beträgt 240 mg einmal täglich (3). Es wird daher von 365 Behandlungstagen pro Jahr ausgegangen. Bei 365 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 87.600 mg.

Zweckmäßige Vergleichstherapie***Afatinib***

Die Angaben zur Behandlung mit Afatinib wurden der Fachinformation von GIOTRIF® entnommen (4). Die empfohlene Dosis beträgt 40 mg einmal täglich. Gemäß Fachinformation soll die Behandlung mit Afatinib bis zum Fortschreiten der Erkrankung fortgesetzt werden oder bis der Patient das Arzneimittel nicht mehr verträgt. Es wird daher von 365 Behandlungstagen pro Jahr ausgegangen. Bei 365 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 14.600 mg.

Osimertinib

Die Angaben zur Therapie mit Osimertinib wurden der Fachinformation entnommen. Die empfohlene Tagesdosis für Osimertinib beträgt 80 mg einmal täglich (5). Gemäß Fachinformation kann die Behandlung bis zu einer Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgeführt werden. Daher wird von 365 Behandlungstagen pro Jahr ausgegangen. Bei 365 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 29.200 mg.

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. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. 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	Rybrevant (PZN 19264693) 350 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1.847,18 € ^a	1.742,98 € (2,00 € ^b ; 102,20 € ^c)
Lazertinib	Lazertinib (PZN 19210935) 240 mg, 28 Filmtabletten 9.642,47 €	9.093,08 € (2,00 € ^b ; 547,39 € ^c)
Lazertinib	Lazertinib (PZN 19210929) 80 mg, 56 Filmtabletten 9.642,47 €	9.093,08 € (2,00 € ^b ; 547,39 € ^c)

Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Afatinib	GIOTRIF (PZN 02484812) 50 mg, 28 Filmtabletten 2.515,27 € ^a	2.372,92 € (2,00 € ^b ; 140,35 € ^c)
Afatinib	GIOTRIF (PZN 02484367) 40 mg, 28 Filmtabletten 2.515,27 € ^a	2.372,92 € (2,00 € ^b ; 140,35 € ^c)
Afatinib	GIOTRIF (PZN 02482546) 30 mg, 28 Filmtabletten 2.515,27 € ^a	2.372,92 € (2,00 € ^b ; 140,35 € ^c)
Afatinib	GIOTRIF (PZN 02482440) 20 mg, 28 Filmtabletten 2.515,27 € ^a	2.372,92 € (2,00 € ^b ; 140,35 € ^c)
Osimertinib	TAGRISSO (PZN 12743338) 80 mg, 30 Filmtabletten 5.760,15 € ^a	5.432,48 € (2,00 € ^b ; 325,67 € ^c)
Osimertinib	TAGRISSO (PZN 12743321) 40 mg, 30 Filmtabletten 5.760,15 € ^a	5.432,48 € (2,00 € ^b ; 325,67 € ^c)
a: Der Preis stellt den Apothekenabgabepreis dar. b: Apothekenrabatt gemäß § 130 Abs. 1a SGB V. c: Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 1 SGB V ggf. in Verbindung mit § 130a Abs. 3b SGB V. Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch		

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 01.12.2024) (6). 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 (2,00 Euro für verschreibungspflichtige Präparate)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 7% für patentgeschützte nicht festbetragsgebundene Produkte; 6% für patentfreie, wirkstoffgleiche nicht festbetragsgebundene Produkte; ggf. in Verbindung mit § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt in Höhe von 10%)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium)

Die aufgeführten Abschlüsse 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 i.v. 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 $(AVP \text{ minus gesetzliche Rabatte}) / \text{Anzahl Tabletten (Tbl.) pro Packung}$ 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 Klinikeinkaufspreis) 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 38,53 € Großhandelszuschlag, 53,72 € Apothekenzuschlag sowie 294,93 € Mehrwertsteuer im AVP von 1.847,18 € enthalten.

Zur Errechnung des Netto-AVP wird der Apothekenrabatt in Höhe von 2,00 € sowie der Herstellerrabatt für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel in Höhe von 102,20 € in Abzug gebracht.

350 mg (1 Stück): 1.847,18 € - 2,00 € - 102,20 € = 1.742,98 €

Die Wirkstoffe der zVT werden analog auf Basis der Preise in der Lauer-Taxe mit Stand 01.12.2024 mit einem AVP abzüglich der gesetzlichen Rabatte berechnet.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

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. 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.

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 mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR); Erstlinienbehandlung	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 28,1 ^a <u>Folgejahre:</u> 26,1
+Lazertinib	Erstlinienbehandlung	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Afatinib Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit der aktivierenden EGFR-Mutation Deletion im Exon-19)</i>				
Afatinib	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR); Erstlinienbehandlung	-	-	-
<i>Osimertinib Monotherapie</i>				
Osimertinib	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR); Erstlinienbehandlung	-	-	-
<i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i>				

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 Dosissplit nur in der ersten Behandlungswoche erfolgt, wird auf eine getrennte Darstellung verzichtet.

Abkürzungen: EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor), Exon-19-Deletion: aktivierende Exon-19-Deletionssmutationen, kg: Kilogramm, KOF: Körperoberfläche, L858R: aktivierende Exon-21-Substitutionsmutationen, NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor

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 (7, 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.

Zu bewertendes Arzneimittel

Amivantamab in Kombination mit Lazertinib

Die für eine Therapie mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden der Hilfstaxe entnommen (7, 8).

Amivantamab

Durch die i.v.-Applikation von Amivantamab ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern.

Lazertinib

Bei der Behandlung mit Lazertinib fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Afatinib

Bei der Behandlung mit Afatinib fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.

Osimertinib

Bei der Behandlung mit Osimertinib fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.

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	100,00 €
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

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

Gemäß dem Schiedsspruch 2 AP 44-22 vom 17. Oktober 2022 sind aktuell Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen und für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörper (mAb) von maximal 100,00 € pro applikationsfertiger Einheit gemäß Hilfstaxe festgesetzt (8). In der aktuellen auf der Webseite des GKV-Spitzenverbands (GKV-SV) erhältlichen Fassung der Anlage 3 der Hilfstaxe zur Preisbildung bei parenteralen Lösungen mit Stand 01. März 2022, werden bisher noch Kosten von 71,00 € bzw. 81,00 € als Zuschläge für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit mAb bzw. einer parenteralen zytostatikahaltigen Lösung angegeben (7). Als Grundlage der aktuellen Kosten (100,00 €) für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit mAb bzw. einer parenteralen zytostatikahaltigen Lösung wurden daher der Schiedsspruch 2 AP 44-22 zur Änderung der Hilfstaxe vom 17. Oktober 2022 herangezogen (8).

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 mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR); Erstlinienbehandlung	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 28,1 x 100,00 € = 2.810,00 € <u>Folgejahre:</u> 26,1 x 100,00 € = 2.610,00 €
+ Lazertinib	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR); Erstlinienbehandlung	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Afatinib	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR); Erstlinienbehandlung	-	-
Osimertinib	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR); Erstlinienbehandlung	-	-
Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.			

Abkürzungen: EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor), Exon-19-Deletion: aktivierende Exon-19-Deletionssmutationen, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, kg: Kilogramm, KOF: Körperoberfläche, L858R: aktivierende Exon-21-Substitutionsmutationen, NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor

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. 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. Patienten-gruppe	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 mit lokal fortgeschrittene m oder metastasiertem NSCLC und Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR); Erstlinienbehandlung	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 146.933,21 € <u>Folgejahre:</u> 136.475,33 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 2.810,00 € <u>Folgejahre:</u> 2.610,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 149.743,21 € <u>Folgejahre:</u> 139.085,33 €
+Lazertinib		118.534,79 €	-	-	118.534,79 €
Gesamt		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 265.468,00 € <u>Folgejahre:</u> 255.010,12 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 2.810,00 € <u>Folgejahre:</u> 2.610,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 268.278,00 € <u>Folgejahre:</u> 257.620,12 €

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 €	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Afatinib Monotherapie					
Afatinib	Erwachsene mit lokal fortgeschrittene m oder metastasiertem NSCLC und Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR); Erstlinienbehandlung	30.932,71 €	-	-	30.932,71 €
Osimertinib Monotherapie					
Osimertinib	Erwachsene mit lokal fortgeschrittene m oder metastasiertem NSCLC und Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR); Erstlinienbehandlung	66.095,17 €	-	-	66.095,17 €
Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.					

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
Abkürzungen: EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor), Exon-19-Deletion: aktivierende Exon-19-Deletionssmutationen, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, kg: Kilogramm, KOF: Körperoberfläche, L858R: aktivierende Exon-21-Substitutionsmutationen, NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor					

Die in Tabelle 3-24 dargestellten Jahrestherapiekosten für die GKV basieren auf der Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten.

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. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgenden Angaben zu Versorgungsanteilen beruhen auf den Berechnungen und Annahmen aus den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4. Die Zahl der GKV-Patienten wird auf insgesamt 764-2.833 Patienten geschätzt. Amivantamab in Kombination mit Lazertinib ist grundsätzlich unter Berücksichtigung der Zulassung für alle Patienten in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zugänglich. Es gibt dadurch keine Einschränkungen des Versorgungsanteils.

Kontraindikationen gemäß Fachinformation

Bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Fachinformation unter Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile ist die Behandlung mit Rybrevant® kontraindiziert (1).

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Es ist zu erwarten, dass die Patienten in der Zielpopulation sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib behandelt werden. Der Anteil der stationär versorgten Patienten ist hingegen nicht schätzbar, da grundsätzlich eine ambulante Versorgung möglich ist.

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.

Da zum aktuellen Zeitpunkt eine zuverlässige Schätzung zu den zu erwartenden Versorgungsanteilen nicht möglich ist, können auch keine Änderungen von Jahrestherapiekosten plausibel dargelegt werden.

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. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien bzw. diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. 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 aktuellen Fachinformationen der genannten Arzneimittel sowie der Hilfstaxe entnommen. Die Kosten der Arzneimittel sind aus der Lauer-Taxe entnommen, zuletzt abgefragt am 01.12.2024. Die Kostenberechnungen beruhen auf den Angaben aus den Fachinformationen und dem Mikrozensus 2021 bei Dosierungen abhängig vom KG oder der KOF. Die Angaben zum Versorgungsanteil unterliegen der unternehmenseigenen Schätzung.

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 3.3.6 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 GmbH. Fachinformation Rybrevant® (Amivantamab) [Stand: Dezember 2024]. 2024.
2. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten - Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen - Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 (Endergebnisse) [Stand: 27. März 2023]. 2023.
3. Janssen-Cilag GmbH. Fachinformation Lazcluze® (Lazertinib) [Stand: Januar 2025]. 2025.
4. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH. Fachinformation GIOTRIF® Filmtabletten [Stand: Juni 2023]. 2023.
5. AstraZeneca AB. Fachinformation Tagrisso® 40 mg Filmtabletten Tagrisso® 80 mg Filmtabletten [Stand: Juni 2024]. 2024.
6. Lauer-Fischer GmbH. LAUER-TAXE® Online 4.0, Stand 01.12.2024 2024 [01.12.2024]. https://www.cgm.com/deu_de/produkte/apotheke/lauer-tax.html.
7. Gesetzliche Krankenversicherung (GKV)-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. 2022.
8. Gesetzliche Krankenversicherung (GKV)-Spitzenverband. Schiedsspruch | 2 AP 44-22 2022.

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).

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 von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (*infusion related reactions*, IRRs) handeln zu können.

Vor Beginn einer Therapie mit Rybrevant muss der EGFR-Mutationsstatus in Tumorgewebe- oder Plasmaproben mit einer validierten Testmethode nachgewiesen werden. Wird in einer Plasmaprobe keine Mutation nachgewiesen, soll Tumorgewebe getestet werden, sofern es in ausreichender Menge und Qualität zur Verfügung steht, da ein Plasmatest möglicherweise falsch negative Ergebnisse liefert. Die Testung kann jederzeit nach der Erstdiagnose bis zum Beginn der Therapie durchgeführt werden; die Testung muss nicht wiederholt werden, sobald der EGFR-Mutationsstatus einmal bestimmt wurde.

Dosierung

Um das Risiko des Auftretens von IRRs unter Rybrevant zu reduzieren, soll Prämedikation verabreicht werden.

Alle 3 Wochen

Die empfohlenen Dosierungen von Rybrevant bei Anwendung in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed sind in Tabelle 3-25 angegeben.

Tabelle 3-25: Empfohlene Dosierung von Rybrevant im 3-wöchigen Dosierungsschema

Körpergewicht bei Behandlungsbeginn ^a	Rybrevant-Dosis	Schema	Anzahl der Durchstechflaschen
Unter 80 kg	1.400 mg	Wöchentlich (insgesamt 4 Dosen) ab Woche 1 bis 4 - Woche 1 – geteilte Dosis an Tag 1 und Tag 2 - Wochen 2 bis 4 – Dosis an Tag 1	4
	1.750 mg	Alle 3 Wochen, beginnend ab Woche 7	5
80 kg oder mehr	1.750 mg	Wöchentlich (insgesamt 4 Dosen) ab Woche 1 bis 4 - Woche 1 – geteilte Dosis an Tag 1 und Tag 2 - Wochen 2 bis 4 – Dosis an Tag 1	5
	2.100 mg	Alle 3 Wochen, beginnend ab Woche 7	6
a: Dosisanpassungen bei nachfolgenden Änderungen des Körpergewichts sind nicht erforderlich.			

Bei Anwendung in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed soll Rybrevant nach Carboplatin und Pemetrexed in folgender Reihenfolge angewendet werden: Pemetrexed, Carboplatin und dann Rybrevant.

Alle 2 Wochen

Die empfohlenen Dosierungen von Rybrevant als Monotherapie oder in Kombination mit Lazertinib sind in Tabelle 3-26 aufgeführt.

Tabelle 3-26: Empfohlene Dosierung von Rybrevant im 2-wöchigen Dosierungsschema

Körpergewicht bei Behandlungsbeginn ^a	Rybrevant-Dosis	Schema	Anzahl der 350 mg/7 ml-Rybrevant-Durchstechflaschen
Unter 80 kg	1.050 mg	Wöchentlich (insgesamt 4 Dosen) ab Woche 1 bis 4 - Woche 1 – geteilte Dosis an Tag 1 und Tag 2 - Wochen 2 bis 4 – Dosis an Tag 1	3
		Alle 2 Wochen, beginnend ab Woche 5	
80 kg oder mehr	1.400 mg	Wöchentlich (insgesamt 4 Dosen) ab Woche 1 bis 4 - Woche 1 – geteilte Dosis an Tag 1 und Tag 2 - Wochen 2 bis 4 – Dosis an Tag 1	4
		Alle 2 Wochen, beginnend ab Woche 5	

a: Dosisanpassungen bei nachfolgenden Änderungen des Körpergewichts sind nicht erforderlich.

Bei Anwendung in Kombination mit Lazertinib wird empfohlen, Rybrevant zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Lazertinib anzuwenden, wenn es am selben Tag angewendet wird.

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 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 wieder zu beginnen. Bei Anwendung in Kombination mit Lazertinib siehe Lazertinib Fachinformation für Informationen zu Dosisänderungen.

Tabelle 3-27: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Dosis, bei der die Nebenwirkung aufgetreten ist	Dosis nach 1. Unterbrechung wegen Nebenwirkungen	Dosis nach 2. Unterbrechung wegen Nebenwirkungen	Nach 3. Unterbrechung wegen Nebenwirkungen
1.050 mg	700 mg	350 mg	Rybrevant absetzen
1.400 mg	1.050 mg	700 mg	
1.750 mg	1.400 mg	1.050 mg	
2.100 mg	1.750 mg	1.400 mg	

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Die Infusion soll bei den ersten Anzeichen einer IRR unterbrochen werden. 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 erhöht werden. Begleitmedikation soll mit der nächsten Dosis angewendet werden (einschließlich Dexamethason (20 mg) oder Äquivalent).
- Wiederholt Grad 3 oder Grad 4 (lebensbedrohlich): Rybrevant dauerhaft absetzen.

Venöse thromboembolische (VTE)-Ereignisse bei gleichzeitiger Anwendung mit Lazertinib

Bei Patienten, die Rybrevant in Kombination mit Lazertinib erhalten, sollte zum Zeitpunkt der Therapieinitiierung zur Vermeidung von VTE-Ereignissen eine prophylaktische Antikoagulation eingeleitet werden. Entsprechend der klinischen Leitlinien sollten Patienten prophylaktisch entweder ein direktes orales Antikoagulans (DOAK) oder ein niedermolekulares Heparin (*low-molecular weight heparin*, LMWH) erhalten. Die Anwendung von Vitamin K-Antagonisten wird nicht empfohlen.

Bei VTE-Ereignissen im Zusammenhang mit klinischer Instabilität (z. B. respiratorische Insuffizienz oder kardiale Dysfunktion) sollte die Behandlung mit beiden Arzneimitteln unterbrochen werden, bis der Patient klinisch stabil ist. Danach können beide Arzneimittel mit der gleichen Dosis wieder gestartet werden. Bei Wiederauftreten trotz angemessener Antikoagulation sollte Rybrevant abgesetzt werden. Die Behandlung mit Lazertinib kann mit der gleichen Dosis fortgesetzt werden.

Haut- und Nagelreaktionen

Die Patienten sollten angewiesen werden, sich während und für 2 Monate nach der Rybrevant-Therapie nur eingeschränkt der Sonne auszusetzen. Für trockene Stellen wird eine alkoholfreie, emollientienhaltige Hautpflegecreme empfohlen. Wenn der Patient eine Haut- oder Nagelreaktion Grad 1-2 entwickelt, soll eine unterstützende Behandlung eingeleitet werden; wenn nach 2 Wochen keine Besserung eintritt, soll bei persistierendem Hautausschlag Grad 2 eine Dosisreduktion erwogen werden.

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 entwickelt, muss Rybrevant dauerhaft abgesetzt werden.

Interstitielle Lungenerkrankung

Rybrevant sollte ausgesetzt werden, wenn der Verdacht auf eine interstitielle Lungenerkrankung (*interstitial lung disease*, ILD) oder ILD-ähnliche Nebenwirkungen (z. B. Pneumonitis) besteht. Wenn bei einem Patienten eine ILD oder ILD-ähnliche Nebenwirkungen (z. B. Pneumonitis) bestätigt werden, 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. Bei den anschließenden Dosen ist die Gabe von Antihistaminika und Antipyretika erforderlich. Bei längerer Dosisunterbrechung sind auch Glukokortikoide erneut einzusetzen. Antiemetika sind nach Bedarf anzuwenden.

Tabelle 3-28: Dosierungsschema der Prämedikation

Prämedikation	Dosis	Art der Anwendung	Empfohlenes Dosierungsfenster vor der Anwendung von Rybrevant
Antihistaminikum*	Diphenhydramin (25 bis 50 mg) oder Äquivalent	intravenös	15 bis 30 Minuten
		oral	30 bis 60 Minuten
Antipyretikum*	Paracetamol/Acetaminophen (650 bis 1 000 mg)	intravenös	15 bis 30 Minuten
		oral	30 bis 60 Minuten
Glukokortikoid[‡]	Dexamethason (20 mg) oder Äquivalent	intravenös	60 bis 120 Minuten
Glukokortikoid⁺	Dexamethason (10 mg) oder Äquivalent	intravenös	45 bis 60 Minuten
*: Bei allen Dosen erforderlich. [‡]: Erforderlich bei der ersten Dosis (Woche 1, Tag 1) oder bei der nächstfolgenden Dosis im Falle einer IRR. ⁺: Erforderlich bei der zweiten Dosis (Woche 1, Tag 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 5 oder 6 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 3-29: Infusionsgeschwindigkeiten für Rybrevant im 3-wöchigen Dosierungsschema

Körpergewicht unter 80 kg			
Woche	Dosis (pro 250-ml-Beutel)	Anfängliche Infusions- geschwindigkeit	Anschließende Infusions- geschwindigkeit [†]
Woche 1 (Infusionsdosis aufgeteilt)			
Woche 1 <i>Tag 1</i>	350 mg	50 ml/Std.	75 ml/Std.
Woche 1 <i>Tag 2</i>	1.050 mg	33 ml/Std.	50 ml/Std.
Woche 2	1.400 mg	65 ml/Std.	
Woche 3	1.400 mg	85 ml/Std.	
Woche 4	1.400 mg	125 ml/Std.	
Anschließende Wochen*	1.750 mg	125 ml/Std.	
Körpergewicht 80 kg oder mehr			
Woche	Dosis (pro 250-ml-Beutel)	Anfängliche Infusions- geschwindigkeit	Anschließende Infusions- geschwindigkeit [†]
Woche 1 (Infusionsdosis aufgeteilt)			
Woche 1 <i>Tag 1</i>	350 mg	50 ml/Std.	75 ml/Std.
Woche 1 <i>Tag 2</i>	1.400 mg	25 ml/Std.	50 ml/Std.
Woche 2	1.750 mg	65 ml/Std.	
Woche 3	1.750 mg	85 ml/Std.	
Woche 4	1.750 mg	125 ml/Std.	
Anschließende Wochen*	2.100 mg	125 ml/Std.	
*: Nach Woche 7 werden die Patienten alle 3 Wochen behandelt.			
†: Treten keine IRRs auf, wird die anfängliche Infusionsgeschwindigkeit nach 2 Stunden auf die anschließende Infusionsgeschwindigkeit erhöht.			

Tabelle 3-30: Infusionsgeschwindigkeiten für Rybrevant im 2-wöchigen Dosierungsschema

Körpergewicht unter 80 kg			
Woche	Dosis (pro 250-ml-Beutel)	Anfängliche Infusions- geschwindigkeit	Anschließende Infusions- geschwindigkeit‡
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.	
Körpergewicht 80 kg oder mehr			
Woche	Dosis (pro 250-ml-Beutel)	Anfängliche Infusions- geschwindigkeit	Anschließende Infusions- geschwindigkeit‡
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/Std.	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.			

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der 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.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (*infusion related reactions*, 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 (*interstitial lung disease*, ILD) oder ILD-ähnliche Nebenwirkungen (z. B. Pneumonitis), darunter Ereignisse mit tödlichem Ausgang, 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 oder ILD-ähnliche Nebenwirkungen soll eine Beurteilung durchgeführt und gegebenenfalls eine geeignete Behandlung eingeleitet werden. Rybrevant soll bei Patienten mit bestätigter ILD oder ILD-ähnlichen Nebenwirkungen dauerhaft abgesetzt werden.

Venöse thromboembolische (VTE)-Ereignisse bei gleichzeitiger Anwendung mit Lazertinib

Bei Patienten, die Rybrevant in Kombination mit Lazertinib erhielten, wurden VTE-Ereignisse, einschließlich tiefer Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie (LE), darunter Ereignisse mit tödlichem Ausgang, berichtet. Entsprechend der klinischen Leitlinien sollten Patienten prophylaktisch entweder ein direktes orales Antikoagulans (DOAK) oder ein niedermolekulares Heparin (LMWH) erhalten. Die Anwendung von Vitamin K-Antagonisten wird nicht empfohlen.

Anzeichen und Symptome von VTE-Ereignissen sollten überwacht werden. Patienten mit VTE-Ereignissen sollten entsprechend der klinischen Indikation mittels Antikoagulation behandelt werden. Bei VTE-Ereignissen im Zusammenhang mit klinischer Instabilität sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis der Patient klinisch stabil ist. Danach können beide Arzneimittel mit der gleichen Dosis wieder gestartet werden.

Bei Wiederauftreten trotz angemessener Antikoagulation sollte Rybrevant abgesetzt werden. Die Behandlung mit Lazertinib kann mit der gleichen Dosis fortgesetzt werden.

Haut- und Nagelreaktionen

Ausschlag (einschließlich Dermatitis akneiform), 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, emollientienhaltige Hautpflegecreme empfohlen. Ein prophylaktischer Ansatz zur Prävention von Ausschlag sollte in Betracht gezogen werden.

Dies beinhaltet die Einleitung einer prophylaktischen Therapie mit einem oralen Antibiotikum (z. B. 100 mg Doxycyclin oder Minocyclin, zweimal täglich) ab Tag 1 für die ersten 12 Wochen der Behandlung und nach Abschluss der oralen Antibiotikatherapie eine topische antibiotische Lotion (z. B. Clindamycin 1 %) auf der Kopfhaut für die darauffolgenden 9 Monate der Behandlung. Zudem wird empfohlen, eine nicht-komedogene Hautfeuchtigkeitscreme im Gesicht und am ganzen Körper (außer der Kopfhaut) und Chlorhexidin-Lösung zum Waschen von Händen und Füßen ab Tag 1 für die ersten 12 Monate der Behandlung anzuwenden.

Es wird empfohlen, zum Zeitpunkt der ersten Dosis Rezepte für topische und/oder orale Antibiotika und topische Kortikosteroide bereit zu halten, um Verzögerungen bei der reaktiven Behandlung zu minimieren, falls trotz prophylaktischer Behandlung Ausschlag auftritt. Wenn Hautreaktionen auftreten, sollen topische Kortikosteroide und topische und/oder orale Antibiotika angewendet werden. Bei Nebenwirkungen 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 sollte 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. 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***

In klinischen Studien zu Amivantamab als Monotherapie (N = 380) waren die häufigsten Nebenwirkungen, unabhängig vom Schweregrad, Ausschlag (76 %), Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (IRRs) (67 %), Nageltoxizität (47 %), Hypoalbuminämie (31 %), Ödeme (26 %), Ermüdung/Fatigue (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 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 3-31 gibt einen Überblick über die Nebenwirkungen bei Patienten, die Amivantamab als Monotherapie 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 ≥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. 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 nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 3-31: Nebenwirkungen bei Patienten, die Amivantamab als Monotherapie erhielten

Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeit	Alle Grade (%)	Grad 3-4 (%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Hypoalbuminämie*	Sehr häufig	31	2 [†]
Appetit vermindert		16	0,5 [†]
Hypokalzämie		10	0,3 [†]
Hypokaliämie	Häufig	9	2
Hypomagnesiämie		8	0
Erkrankungen des Nervensystems			
Schwindelgefühl*	Sehr häufig	13	0,3 [†]
Augenerkrankungen			
Sehverschlechterung*	Häufig	3	0
Wimpernwachstum*		1	0
sonstige Augenerkrankungen*		6	0
Keratitis	Gelegentlich	0,5	0
Uveitis		0,3	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
interstitielle Lungenerkrankung*	Häufig	3	0,5 [†]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Diarrhö	Sehr häufig	11	2 [†]
Stomatitis*		24	0,5 [†]
Übelkeit		23	0,5 [†]
Obstipation		23	0
Erbrechen		12	0,5 [†]
Abdominalschmerz*	Häufig	9	0,8 [†]
Hämorrhoiden		3,7	0
Leber- und Gallenerkrankungen			
Alaninaminotransferase erhöht	Sehr häufig	15	2
Aspartataminotransferase erhöht		13	1
alkalische Phosphatase im Blut erhöht		12	0,5 [†]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Ausschlag*	Sehr häufig	76	3 [†]
Nageltoxizität*		47	2 [†]
trockene Haut*		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			
Ödem*	Sehr häufig	26	0,8 [†]
Ermüdung/Fatigue*		26	0,8 [†]
Fieber		11	0
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Sehr häufig	67	2
*: Zusammengefasste Begriffe			
†: Nur Grad-3-Nebenwirkungen			

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien zu Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed (N = 301) waren die häufigsten Nebenwirkungen, unabhängig vom Schweregrad, Ausschlag (83%), Neutropenie (57%), Nageltoxizität (53%), Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (IRRs) (51%), Ermüdung/Fatigue (43%), Stomatitis (39%), Übelkeit (43%), Thrombozytopenie (40%), Obstipation (40%), Ödeme (40%), verminderter Appetit (33%), Hypoalbuminämie (32%), erhöhte Alaninaminotransferase (26%), erhöhte Aspartataminotransferase (23%), Erbrechen (22%) und Hypokaliämie (20%). Zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen gehörten Ausschlag (2,7%), venöse Thromboembolie (2,3%), Thrombozytopenie (2,3%) und ILD (2,0%). Bei acht Prozent der Patienten wurde Rybrevant aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zum Absetzen der Behandlung führten, waren IRRs (2,7%), Ausschlag (2,3%), ILD (2,3%) und Nageltoxizität (1,0%).

Tabelle 3-32 gibt einen Überblick über die Nebenwirkungen bei Patienten, die Amivantamab in Kombination mit Chemotherapie erhielten.

Die Daten basieren auf der Anwendung von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed bei 301 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom. Die Patienten erhielten 1.400 mg Amivantamab (bei Patienten <80 kg) oder 1.750 mg Amivantamab (bei Patienten ≥80 kg) wöchentlich über 4 Wochen. Ab Woche 7 erhielten die Patienten 1.750 mg Amivantamab (bei Patienten <80 kg) oder 2.100 mg Amivantamab (bei Patienten ≥80 kg) alle 3 Wochen. Die Exposition gegenüber Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed betrug im Median 7,7 Monate (Spanne: 0,0 bis 28,1 Monate).

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien beobachtet wurden, sind nach Häufigkeitskategorie aufgeführt. 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 nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 3-32: Nebenwirkungen bei Patienten, die Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed erhielten

Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeit	Alle Grade (%)	Grad 3-4 (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Neutropenie	Sehr häufig	57	39
Thrombozytopenie		40	12
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Appetit vermindert	Sehr häufig	33	1,3
Hypoalbuminämie*		32	3,7
Hypokaliämie		20	6,6
Hypomagnesiämie		13	1,3
Hypokalzämie		12	1,0
Erkrankungen des Nervensystems			
Schwindelgefühl*	Häufig	10	0,3
Gefäßerkrankungen			
Venöse Thromboembolie*	Sehr häufig	14	3,0
Augenerkrankungen			
Sonstige Augenerkrankungen*	Häufig	7,3	0
Sehverschlechterung*		3,0	0
Wimpernwachstum	Gelegentlich	0,3	0
Keratitis		0,3	0
Uveitis		0,3	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
interstitielle Lungenerkrankung*	Häufig	2,3	1,7
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Übelkeit	Sehr häufig	43	1,0
Obstipation		40	0,3
Stomatitis*		39	3,0
Erbrechen		22	2,0
Diarrhö		19	2,3
Abdominalschmerz*	Häufig	11	0,3
Hämorrhoiden		9,3	0,7
Leber- und Gallenerkrankungen			
Alaninaminotransferase erhöht	Sehr häufig	26	4,3
Aspartataminotransferase erhöht		23	0,7
alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Häufig	10	0,3
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Ausschlag*	Sehr häufig	83	14
Nageltoxizität*		53	4,3
trockene Haut*		16	0
Pruritus		10	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			
Myalgie	Häufig	5,0	0,7
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Ermüdung/Fatigue*	Sehr häufig	43	4,7
Ödem*		40	1,3
Fieber		14	0

Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeit	Alle Grade (%)	Grad 3-4 (%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Sehr häufig	51	3,0
*: Zusammengefasste Begriffe			

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien zu Amivantamab in Kombination mit Lazertinib (N = 421) waren die häufigsten Nebenwirkungen, unabhängig vom Schweregrad, Ausschlag (89%), Nageltoxizität (71%), Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (63%), Hypoalbuminämie (48%), Hepatotoxizität (47%), Ödem (47%), Stomatitis (43%), venöse Thromboembolie (37%), Parästhesie (Lazertinib) (34%), Ermüdung/Fatigue (32%), Diarrhö (29%), Obstipation (29%), trockene Haut (26%), Pruritus (24%), verminderter Appetit (24%), Hypokalzämie (21%), Übelkeit (21%) und sonstige Augenerkrankungen (21%). Zu den häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen zählten venöse Thromboembolie (11%), Pneumonie (4,0%), Ausschlag (3,1%), ILD/Pneumonitis (2,9%), Hepatotoxizität (2,4%), COVID-19 (2,4%) sowie IRRs und Pleuraerguss (2,1%). Bei dreiundzwanzig Prozent der Patienten wurde die Behandlung mit Rybrevant aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zum Absetzen von Rybrevant führten, waren Ausschlag (5,5%), Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (4,5%), Nageltoxizität (3,6%), ILD (2,9%) und VTE (2,9%).

Tabelle 3-33 gibt einen Überblick über die Nebenwirkungen bei Patienten, die Amivantamab in Kombination mit Lazertinib erhielten.

Die Daten basieren auf der Anwendung von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib bei 421 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom. Die Patienten erhielten Amivantamab in einer Dosis von 1.050 mg (bei Patienten <80 kg) oder 1.400 mg (bei Patienten ≥80 kg) einmal wöchentlich über 4 Wochen und danach alle 2 Wochen. Die mediane Exposition gegenüber der Studienbehandlung in der Amivantamab- und Lazertinib-Kombinationsgruppe betrug 18,5 Monate (Spanne: 0,2 bis 31,4 Monate).

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien beobachtet wurden, sind nach Häufigkeitskategorie aufgeführt. Häufigkeitskategorien sind folgendermaßen definiert: sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1 000, <1/100); selten (≥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 nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 3-33: Nebenwirkungen von Amivantamab bei Patienten, die Amivantamab in Kombination mit Lazertinib erhielten

Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeit	Alle Grade (%)	Grad 3-4 (%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Hypoalbuminämie*	Sehr häufig	48	5
Appetit vermindert		24	1,0
Hypokalzämie		21	2,1
Hypokaliämie		14	3,1
Hypomagnesiämie	Häufig	5,0	0
Erkrankungen des Nervensystems			
Parästhesie*‡	Sehr häufig	34	1,7
Schwindelgefühl*		13	0
Gefäßerkrankungen			
Venöse Thromboembolie*	Sehr häufig	37	11
Augenerkrankungen			
Sonstige Augenerkrankungen*	Sehr häufig	21	0,5
Sehverschlechterung*	Häufig	4,5	0
Keratitis		2,6	0,5
Wimpernwachstum*		1,9	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis*	Häufig	3,1	1,2
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Stomatitis*	Sehr häufig	43	2,4
Diarrhö		29	2,1
Obstipation		29	0
Übelkeit		21	1,2
Erbrechen		12	0,5
Abdominalschmerz*		11	0
Hämorrhoiden	Häufig	10	0,2
Leber- und Gallenerkrankungen			
Hepatotoxizität†	Sehr häufig	47	9
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Ausschlag*	Sehr häufig	89	27
Nageltoxizität*		71	11
Trockene Haut*		26	1,0
Pruritus		24	0,5
Palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom	Häufig	6	0,2
Urtikaria		1,2	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			
Muskelspasmen	Sehr häufig	17	0,5
Myalgie		13	0,7
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Ödem*	Sehr häufig	47	2,9
Ermüdung/Fatigue*		32	3,8
Fieber		12	0

Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeit	Alle Grade (%)	Grad 3-4 (%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Sehr häufig	63	6
*: Zusammengefasste Begriffe. †: Nur als UAW von Lazertinib bewertet. ‡: Zu den häufigsten Ereignissen gehörten erhöhte ALT (36%), erhöhte AST (29%) und erhöhte alkalische Phosphatase im Blut (12 %).			

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Bei 67% der Patienten, die mit einer Amivantamab-Monotherapie behandelt wurden, traten Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion 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, Flush, Beschwerden im Brustkorb und Erbrechen.

Bei 50% der Patienten, die mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed behandelt wurden, traten Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion auf. Mehr als 94% der IRRs waren Grad 1-2. Die Mehrzahl der IRRs trat bei der ersten Infusion auf, wobei die Zeit bis zum Auftreten im Median 60 Minuten betrug (Spanne: 0 bis 7 Stunden) und die Mehrzahl innerhalb von 2 Stunden nach Infusionsbeginn auftrat.

Nach einer längeren Dosisunterbrechung von mehr als 6 Wochen kann gelegentlich eine IRR bei der Wiederaufnahme der Behandlung mit Amivantamab auftreten.

Bei 63% der Patienten, die mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib behandelt wurden, traten Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion auf. Vierundneunzig Prozent der IRRs waren Grad 1-2. Die Mehrzahl der IRRs trat bei der ersten Infusion auf, wobei die Zeit bis zum Auftreten im Median 1 Stunde betrug und die Mehrzahl innerhalb von 2 Stunden nach Infusionsbeginn auftrat. Zu den häufigsten Anzeichen und Symptomen gehören Schüttelfrost, Dyspnoe, Übelkeit, Flush, Beschwerden im Brustkorb und Erbrechen.

Nach einer längeren Dosisunterbrechung von mehr als 6 Wochen kann gelegentlich eine IRR bei der Wiederaufnahme der Behandlung mit Amivantamab auftreten.

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, die mit einer Amivantamab-Monotherapie behandelt wurden, bei 2,3% der Patienten, die mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed behandelt wurden und bei 3,1% der Patienten, die mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib behandelt wurden, darunter 1 Fall (0,2%) mit tödlichem Ausgang, 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.

Venöse thromboembolische (VTE)-Ereignisse bei gleichzeitiger Anwendung mit Lazertinib

Bei 37% der 421 Patienten, die Rybrevant in Kombination mit Lazertinib erhielten, wurden VTE-Ereignisse, einschließlich tiefer Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie (LE) berichtet. Die meisten Ereignisse waren Grad 1 oder 2, wobei Ereignisse Grad 3-4 bei 11% und Ereignisse mit tödlichem Ausgang bei 0,5% der Patienten auftraten, die Rybrevant in Kombination mit Lazertinib erhielten. Informationen zur prophylaktischen Antikoagulation und der Behandlung von VTE-Ereignissen sind den Abschnitten 4.2 und 4.4 zu entnehmen. Bei Patienten, die Rybrevant in Kombination mit Lazertinib erhielten, betrug die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines VTE-Ereignisses 84 Tage. VTE-Ereignisse führten bei 2,9% der Patienten zum Absetzen der Behandlung mit Rybrevant.

Haut- und Nagelreaktionen

Bei 76% der Patienten, die mit Amivantamab als Monotherapie 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, wohingegen 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 Nageltoxizität auf. In den überwiegenden Fällen handelte es sich um Ereignisse Grad 1 oder 2, wohingegen bei 1,8% der Patienten Nageltoxizität Grad 3 auftrat.

Bei 83% der Patienten, die mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed behandelt wurden, trat Ausschlag (einschließlich akneiformer Dermatitis) auf. In den überwiegenden Fällen handelte es sich um Ausschlag Grad 1 oder 2, wohingegen bei 14% der Patienten ein Ausschlag Grad 3 auftrat. Ausschlag, der zum Absetzen von Amivantamab führte, trat bei 2,3% 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 in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed behandelt wurden, trat Nageltoxizität auf. In den überwiegenden Fällen handelte es sich um Ereignisse Grad 1 oder 2, wohingegen bei 4,3% der Patienten Nageltoxizität Grad 3 auftrat.

Bei 89% der Patienten, die mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib behandelt wurden, trat Ausschlag (einschließlich Dermatitis akneiform) auf. In den überwiegenden Fällen handelte es sich um Ausschlag Grad 1 oder 2, wohingegen bei 27% der Patienten ein Ausschlag Grad 3 auftrat. Ausschlag, der zum Absetzen der Behandlung mit Amivantamab führte, trat bei 5,5% 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 in Kombination mit Lazertinib behandelt wurden, trat Nageltoxizität auf.

In den überwiegenden Fällen handelte es sich um Ereignisse Grad 1 oder 2, wohingegen bei 11 % der Patienten Nageltoxizität Grad 3 auftrat.

Augenerkrankungen

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

Augenerkrankungen, einschließlich Keratitis (0,3%), traten bei 11% der mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed behandelten Patienten auf. Zu den weiteren gemeldeten Nebenwirkungen gehörten Wimpernwachstum, Sehverschlechterung, Uveitis und sonstige Augenerkrankungen. Alle Ereignisse waren Grad 1-2 zuzuordnen.

Augenerkrankungen, einschließlich Keratitis (2,6%) traten bei Patienten auf, die mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib behandelt wurden. Zu den weiteren gemeldeten Nebenwirkungen gehörten Wimpernwachstum, Sehverschlechterung und sonstige Augenerkrankungen. Die meisten Ereignisse waren Grad 1-2.

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 therapeutisch angewendeten Proteinen besteht die Möglichkeit einer Immunogenität. In klinischen Studien zu Amivantamab bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC wurden 4 von 1 862 Patienten (0,2%), die mit Rybrevant behandelt und auf das Vorliegen von Antikörpern gegen den Wirkstoff (*anti-drug antibodies*, ADA) untersucht werden konnten, positiv auf behandlungsbedingte Anti-Amivantamab-Antikörper getestet. 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 2.100 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.

Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unten aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 3 Jahre

Nach Zubereitung der Infusionslösung: Die chemische und physikalische Stabilität der Infusionslösung wurde über einen Zeitraum von 10 Stunden bei 15 °C bis 25 °C und Raumlicht nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht soll das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, die Verdünnungsmethode schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn das Produkt nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C). Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Bereiten Sie die Lösung für die i.v. Infusion unter Anwendung aseptischer Techniken wie folgt vor:

Vorbereitung

- Bestimmen Sie die erforderliche Dosis und die Anzahl der benötigten Rybrevant-Durchstechflaschen auf Basis des Ausgangsgewichts des Patienten. Eine Durchstechflasche enthält 350 mg Amivantamab.
- Beim 2-wöchigen Dosierungsschema erhalten Patienten <80 kg 1.050 mg und Patienten ≥80 kg 1.400 mg einmal wöchentlich für insgesamt 4 Dosen, dann beginnend in Woche 5 alle 2 Wochen.
- Beim 3-wöchigen Dosierungsschema erhalten Patienten <80 kg 1.400 mg einmal wöchentlich für insgesamt 4 Dosen, dann beginnend in Woche 7 alle 3 Wochen 1.750 mg, und Patienten ≥80 kg 1.750 mg einmal wöchentlich für insgesamt 4 Dosen, dann beginnend in Woche 7 alle 3 Wochen 2.100 mg.
- Prüfen Sie, ob die Rybrevant-Lösung farblos bis hellgelb ist. Nicht verwenden, wenn Verfärbungen oder sichtbare Partikel vorhanden sind.
- Dem 250-ml-Infusionsbeutel ist die Menge an 5 %iger Glukoselösung oder 0,9 %iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) zu entnehmen und anschließend zu verwerfen, die dem erforderlichen Volumen der Rybrevant-Lösung entspricht, die hinzugefügt wird (für jede Durchstechflasche ist 7 ml Verdünnungsmittel aus dem Infusionsbeutel zu verwerfen). Die Infusionsbeutel müssen aus Polyvinylchlorid (PVC), Polypropylen (PP), Polyethylen (PE) oder einem Polyolefin-Gemisch (PP+PE) bestehen.

- Entnehmen Sie aus jeder benötigten Durchstechflasche 7 ml Rybrevant und geben Sie es in den Infusionsbeutel. Jede Durchstechflasche ist mit 0,5 ml überfüllt, um zu gewährleisten, dass ein ausreichendes Volumen entnommen werden kann. Das endgültige Volumen im Infusionsbeutel soll 250 ml betragen. Verwerfen Sie den nicht verwendeten Teil, der sich noch in der Durchstechflasche befindet.
- Drehen Sie den Beutel vorsichtig um, um die Lösung zu mischen. Nicht schütteln.
- Unterziehen Sie das Produkt vor der Anwendung einer Sichtprüfung auf Partikelbildung und Verfärbung. Nicht verwenden, wenn Verfärbungen oder sichtbare Partikel vorhanden sind.

Anwendung

- Verabreichen Sie die verdünnte Lösung als intravenöse Infusion mit einem Infusionsset, das mit einem Durchflussregler und einem sterilen, nicht-pyrogenen Inline-Filter aus Polyethersulfon (PES) mit geringer Proteinbindung (Porengröße 0,22 oder 0,2 µm) ausgestattet ist. Infusionssets müssen entweder aus Polyurethan (PU), Polybutadien (PBD), PVC, PP oder PE bestehen.
- Das Infusionsset mit Filter muss vor Beginn jeder Rybrevant-Infusion entweder mit 5 %iger Glukoselösung oder 0,9 %iger Natriumchloridlösung vorgefüllt werden.
- Infundieren Sie Rybrevant nicht gleichzeitig mit anderen Substanzen über denselben intravenösen Zugang.
- Die verdünnte Lösung soll innerhalb von 10 Stunden (einschließlich Infusionszeit) bei Raumtemperatur (15 °C bis 25 °C) und Raumlicht angewendet werden.
- 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.

Entsorgung

Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel, das nicht innerhalb von 10 Stunden angewendet wird, ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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.

3.4.2 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 (1).

Anforderungen gemäß Annex IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch:

- Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung

Anforderungen gemäß Annex IIC (Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen):

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]
- Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind im Artikel 9 der Verordnung 507/2006/EG festgelegt, dementsprechend hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) alle 6 Monate PSURs vorzulegen.

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.

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.

Für das zu bewertende Arzneimittel liegt kein Annex IV vor (Stand Januar 2025).

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 (2) und beziehen sich auf die in Teil V Risk Minimization Measures angegebenen risikominimierenden Maßnahmen und Aktivitäten. Es erfolgt eine Auflistung wichtiger identifizierter, wichtiger potenzieller und fehlender Risiken (siehe Tabelle 3-34).

Tabelle 3-34: Maßnahmen zur Risikominimierung

Risiko	Risikominimierende Maßnahmen	Pharmakovigilanzaktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Infusionsbedingte Reaktionen	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: Anwendung von Rybrevant® in einem Setting mit angemessener medizinischer Ausrüstung und Unterstützung; Anwendung von Prämedikation; 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 Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen: Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.	Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanzaktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: keine

Risiko	Risikominimierende Maßnahmen	Pharmakovigilanzaktivitäten
Venöse thrombo-embolische (VTE) Ereignisse	Routine risikominimierende Maßnahmen: Detaillierte Information/ Empfehlungen in den Abschnitten 4.2, 4.4, und 4.8 der Fachinformation sowie Abschnitt 2 und 4 der Gebrauchsinformation: Empfehlung zur prophylaktischen Antikoagulation Überwachung auf Anzeichen und Symptome von VTE-Ereignissen Empfehlung zum Management von VTE-Ereignissen (Behandlung mit Antikoagulantien, Kriterien für die Behandlungsunterbrechung/das Absetzen der Behandlung) Patienten mit Anzeichen oder Symptomen, die auf ein Blutgerinnsel in den Venen hindeuten, sollen ihren Arzt unverzüglich benachrichtigen Verschreibungsstatus Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen: Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.	Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanzaktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: keine
Wichtige potenzielle Risiken		
Hepatotoxizität	Routine risikominimierende Maßnahmen: Detaillierte Beschreibung/ Information in dem Abschnitt 4.8 der Fachinformation sowie Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation Verschreibungsstatus Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen: Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.	Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanzaktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: keine
Eingeschränkte Fertilität und embryofetale Toxizität	Routine risikominimierende Maßnahmen: Detaillierte Beschreibung/ Information in Abschnitt 4.6 und 5.3 der Fachinformation sowie Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation: Potenziell schädlichen Wirkung einer EGFR-Inhibition auf die embryofetale Entwicklung sowie Anleitung zur Vermeidung einer Schwangerschaft durch eine zuverlässige Verhütungsmethode während der Behandlung und bis 3 Monate nach Beendigung der Behandlung.	Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanzaktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: keine

Risiko	Risikominimierende Maßnahmen	Pharmakovigilanzaktivitäten
	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 Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen: Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.	
Fehlende Informationen		
keine		

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.

Es ergeben sich keine Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie in den Abschnitten 3.4.1, 3.4.2, 3.4.3 sowie 3.4.4 aufgeführten Angaben hinausgehen.

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 Angaben aus den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 wurden Annex I und Annex II des EPARs (Fachinformation, Stand: Januar 2025) (1) sowie dem aktuellen Risk-Management-Plan (Version 5.2) (2) entnommen.

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 GmbH. *Fachinformation Rybrevant® (Amivantamab)* [Stand: Dezember 2024]. 2024.
2. Janssen-Cilag International NV. *European Union Risk Management Plan (EU-RMP) Rybrevant® (Amivantamab). Version 5.2 vom 30. Dezember 2024.* 2024.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des 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 3-35 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 3-35 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 3-35: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	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 Mutationsstatus 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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Aktueller Stand der Fachinformation: Dezember 2024 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-35, 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 3-35 bei.

Alle in Tabelle 3-35 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-Mutationsstatus mit einer validierten Testmethode nachgewiesen werden. Zum Nachweis des Mutationsstatus kann neben Tumorgewebe auch Blutplasma verwendet werden (siehe Tabelle 3-35 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. Am Beispiel der Exon-20-Insertionsmutationen wurde es wissenschaftlich belegt, dass eine ausreichende Detektion therapierelevanter Mutationen im EGFR Gen nur durch die Methodik des NGS zu erreichen ist (2, 3).

Aus diesem Grund reichen die in der GOP 19461 angesetzten 469,48 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 2024 (4)

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 insbesondere 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 GmbH. Fachinformation Rybrevant® (Amivantamab) [Stand: Dezember 2024]. 2024.
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):S208-S9.
3. Ihle MA, Heydt C, Schultheis AM, Stohr R, Haller F, Herold S, et al. Multinational proficiency tests for EGFR exon 20 insertions reveal that the assay design matters. Sci Rep. 2024;14(1):13069.
4. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). 2024: Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 4. Quartal 2024 2024 [03.12.2024]. <https://ebm.kbv.de/>.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-36 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Nicht zutreffend, da Amivantamab vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde.

Tabelle 3-36: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nr.	Studien- titel	Name des Studien- registers /der Studien- ergebnis- datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs- studie [ja/nein]	Quelle SAS- Auszug	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer über alle Prüf- stellen	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer an deutschen Prüf- stellen
Nicht zutreffend.								
Gesamt								
In Prozent (%)								
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT, CTIS-Nummer)								

3.6.1 Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.