

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Amivantamab (Rybrevant®)

Johnson & Johnson

Modul 1C

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 16.01.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	26
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	31
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	37

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens basierend auf der Studie PAPILLON.....	21
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	32
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-13: Empfohlene Dosierung von Rybrevant im 3-wöchigen Dosierungsschema	38
Tabelle 1-14: Empfohlene Dosierung von Rybrevant im 2-wöchigen Dosierungsschema	39
Tabelle 1-15: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen.....	40

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor (epidermal growth factor receptor)
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EQ-5D VAS	European Quality of Life-5 Dimension Visuelle Analogskala
ESMO	European Society for Medical Oncology (Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie)
Exon-20-Ins	Exon-20-Insertionsmutation
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IgG1	Immunglobulin G1
IRR	Infusionsbedingte Reaktionen (infusion related reactions)
MET	Mesenchymal-Epithelialer Transitionsfaktor
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer)
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (small cell lung cancer)
SOC	System Organ Class nach MedDRA
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Johnson & Johnson
Anschrift:	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Amivantamab
Handelsname:	Rybrevant® 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
ATC-Code:	L01FX18
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	49820
Pharmazentralnummer (PZN)	19264693
ICD-10-GM-Code	ICD-10 C33-C34
Alpha-ID	<p>Begriffe nicht ausschließlich für die Erkrankung "NSCLC mit EGFR Exon-20-Insertionsmutation" zutreffend; hier aufgeführt, weil diese Alpha-IDs dem spezifischen ICD-10-GM-Code für die Neuerkrankung mit Lungenkarzinom (ICD10 C33-C34) zugeordnet sind.</p> <ul style="list-style-type: none"> • I102593 Bösartige Neubildung einer Bronchiole • I102594 Bronchiogene bösartige Neubildung • I102595 Bösartige Neubildung eines Bronchus • I104492 Tracheobronchiale bösartige Neubildung • I104855 Subpleurale bösartige Neubildung • I104907 Pulmonale bösartige Neubildung • I10574 Bösartige Neubildung der Lingula pulmonis sinistri

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<ul style="list-style-type: none">• I105742 Bösartige Neubildung des Lobus superior pulmonis• I105743 Bösartige Neubildung des Lobus venae azygos• I105744 Bösartige Neubildung des Lobus lingualis pulmonis• I105745 Bösartige Neubildung des Lobus medius pulmonis• I105746 Bösartige Neubildung des Lobus inferior pulmonis• I105747 Bösartige Neubildung der Lunge• I106680 Bösartige Neubildung des Hilus pulmonis• I106984 Bösartige Neubildung des Bronchialknorpels• I109558 Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom• I110813 Plattenepithelkarzinom der Bronchien• I111139 Bronchuskarzinom• I111154 Karzinom des Lungenoberlappens• I111155 Karzinom des Oberlappenbronchus• I116362 Bronchialkarzinom des Hauptbronchus• I116363 Bronchialkarzinom des Mittellappens• I11639 Schleimbildender karzinoider Tumor der Lunge• I116392 Mehrere Teilbereiche überlappendes Bronchialkarzinom• I11642 Narbenkarzinom der Lunge• I116422 Teerkrebs der Lunge• I116690 NSCLC [Non-small cell lung cancer]• I11669 SCLC [Small cell lung cancer]• I116692 Kleinzelliges Lungenkarzinom• I116693 Nicht kleinzelliges Lungenkarzinom• I129370 Neuroendokriner Lungentumor• I131367 Bronchialer neuroendokriner Tumor• I16099 Alveolarzellkarzinom• I16100 Multiple primäre Alveolarzelltumore• I1610 Zylinderkarzinom der Lunge• I1781 Plattenepithelkarzinom der Lunge• I17812 Adenokarzinom der Lunge
--	--

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<ul style="list-style-type: none">• I17813 Lungenkrebs• I22628 Bronchialkarzinom• I22629 Kleinzelliges Bronchialkarzinom• I22630 Bronchuskrebs• I2263 Kleinzelliges Plattenepithelkarzinom des Bronchus• I24288 Lungenkarzinom• I24593 Bösartige Neubildung des Hauptbronchus• I24594 Krebs des Hauptbronchus• I24595 Karzinom des Hauptbronchus• I25479 Bronchialkarzinom des Unterlappens• I25480 Bronchialkarzinom des Oberlappens• I30009 Lungenkarzinom des Oberlappens• I30010 Pancoast-Tumor• I3001 Bösartige Neubildung des Lungenoberlappens• I30012 Lungenkrebs des Oberlappens• I30013 Bösartige Neubildung des Lungenmittellappens• I30014 Lungenkrebs des Mittellappens• I30015 Lungenkarzinom des Mittellappens• I30019 Bösartige Neubildung des Lungenunterlappens• I30020 Lungenkrebs des Unterlappens• I3002 Lungenkarzinom des Unterlappens• I30022 Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge, mehrere Teilbereiche überlappend• I30023 Bronchiolo-alveoläres Adenokarzinom• I30024 Malignom der Bronchien und der Lunge• I30025 Bronchoalveoläres Adenokarzinom• I67012 Bronchioläres Adenokarzinom• I67014 Alveoläres Adenokarzinom• I7425 Alveoläres Karzinom• I74254 Bronchioläres Karzinom• I74342 Bronchiolo-alveoläres Karzinom• I74656 Oat-cell-Karzinom• I74815 Haferkorn-Karzinom• I74816 Haferzell-Karzinom• I81923 Pancoast-Syndrom
--	---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<ul style="list-style-type: none">• I84703 Bösartige Neubildung der Carina tracheae• I84952 Bösartige Neubildung des Lungenhilus
--	---

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Rybrevant® ist indiziert in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des EGFR.	Decision Date: 27.06.2024 Notification date: 28.06.2024	C
a: Angabe „A“ bis „Z“. Abkürzungen: EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor), NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom),		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Rybrevant® ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des EGFR nach Versagen einer platinbasierten Therapie.	Decision Date: 09.12.2021 Notification date: 10.12.2021
Rybrevant® ist indiziert in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI).	Decision Date: 22.08.2024 Notification date: 23.08.2024
Rybrevant® ist indiziert in Kombination mit Lazertinib zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen.	Decision Date: 19.12.2024 Notification date: 20.12.2024

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen; Erstlinie	Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus <i>oder</i> <u>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie</u> <i>oder</i> Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. Abkürzungen: EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor), NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom),		

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

Am 10.12.2020 und am 13.12.2023 fanden Beratungsgespräche mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (Beratungsanforderung 2020-B-317 und 2023-B-263) zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed auf Basis des folgenden Anwendungsgebietes statt:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

„Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) und mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Exon-20-Insertionsmutationen; Erstlinie.“

Aus den vorliegenden Niederschriften zu den gegenständlichen Beratungsgesprächen lässt sich die durch den G-BA definierte zVT des zu bewertenden Anwendungsgebietes ableiten:

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus

oder

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie

oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

Johnson & Johnson folgt der Festlegung des G-BA zur zVT und stellt entlang der gegebenen oder-Verknüpfung einen Vergleich von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed gegenüber Carboplatin und Pemetrexed dar.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die Aussagen zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen für den Wirkstoff Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed im zu bewertenden Anwendungsgebiet werden im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Carboplatin und Pemetrexed aus den Ergebnissen der multizentrischen, offenen, randomisierten, aktiv-kontrollierten Phase-III-Studie PAPILLON abgeleitet.

Die Patientenpopulation der Studie PAPILLON kann als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext angesehen werden (vgl. Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2.1). Aufgrund der dargelegten hinreichenden Vergleichbarkeit wesentlicher Patientencharakteristika zwischen der Studienpopulation und den Patienten in Deutschland wird angenommen, dass die in der Studie PAPILLON beobachteten klinischen Effekte auch in der deutschen Zielpopulation unter Alltagsbedingungen in der medizinischen Versorgung auftreten können. Daher kann unter Berücksichtigung der mit der Übertragbarkeit klinischer Daten verbundenen Unsicherheiten grundsätzlich davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Der nachfolgende Abschnitt fasst die Ergebnisse der Analysen von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed gegenüber der zVT für die patientenrelevanten und klinisch relevanten Endpunkte in den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit zusammen.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Studie PAPILLON auf Basis des 1. Datenschnittes ein Hazard Ratio von 0,72 [0,44; 1,17], $p=0,1794$. Bei einer medianen Beobachtungszeit von 14,9 Monaten waren insgesamt 28 (18,3%) Todesfälle im Interventionsarm mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed sowie 42 (27,1%) Todesfälle Kontrollarm unter Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed zu verzeichnen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auf Anfrage der FDA (Food and Drug Administration) wurde am 31. Oktober 2023 ein regulatorisches Update durchgeführt, in welchem das Gesamtüberleben erhoben wird. Auch in diesem regulatorischen OS-Update (Gesamtüberleben, overall survival) zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten des Interventionsarms (Hazard Ratio von 0,76 (0,50, 1,14), $p=0,18$) und bestätigt damit den im 1. Datenschnitt gezeigten Trend für ein verlängertes Überleben im Interventionsarm. Bei einer medianen Beobachtungszeit von 20,9 Monaten sind 40 (26,1%) Todesfälle im Interventionsarm mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed sowie 52 (33,5%) Todesfälle im Kontrollarm mit Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed zu verzeichnen. Das mediane Gesamtüberleben liegt im Kontrollarm unter Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed bei 28,6 Monaten, während es im Interventionsarm unter Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed noch nicht erreicht wurde.

Morbidität***Zeit bis zur symptomatischen Progression***

Für die *Zeit bis zur symptomatischen Progression* zeigt sich zum 1. Datenschnitt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Amivantamab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin gegenüber Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin mit einem Hazard Ratio von 0,60 (95%-KI [0,38; 0,93]; $p=0,0234$). Demnach verringert Amivantamab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin das Risiko, eine symptomatische Progression zu erleiden statistisch signifikant um 40% im Vergleich zu Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin. Die mediane *Zeit bis zur symptomatischen Progression* wird zum 1. Datenschnitt in keinem der Studienarme erreicht. Beim Vergleich des 25%-Quantil zeigt sich für den Kontrollarm unter Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin eine Zeit ohne symptomatische Progression von 8,7 Monaten. Im Interventionsarm unter Amivantamab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin liegt die Zeit ohne symptomatische Progression bei 15,1 Monaten.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Für die *Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung* zeigt sich zum 1. Datenschnitt bei der Auswertung für die Symptomskalen *Dyspnoe* ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Amivantamab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin gegenüber Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin mit einem Hazard Ratio von 0,71 (95%-KI [0,52; 0,99]; $p=0,0440$). Insgesamt ist das Risiko einer Verschlechterung für Patienten im Interventionsarm signifikant geringer als im Kontrollarm (Relatives Risiko 0,77 95%-KI [0,61; 0,96]; $p=0,0235$).

Für die *Erstmalige Verschlechterung* zeigt sich zum 1. Datenschnitt bei der Auswertung für die Symptomskala *Fatigue* ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Amivantamab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin gegenüber Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin mit einem Relativen Risiko von 0,84 (95%-KI [0,73; 0,96]; $p=0,0120$).

Für die *Erstmalige Verschlechterung* zeigt sich zum 1. Datenschnitt bei der Auswertung für die Symptomskala *Schmerz* ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Amivantamab in

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin gegenüber Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin mit einem Relativen Risiko von 0,77 (95%-KI [0,62; 0,95]; $p=0,0138$).

Für die *Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung* zeigt sich zum 1. Datenschnitt bei der Auswertung für die Symptomskalen *Übelkeit und Erbrechen* ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Amivantamab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin gegenüber Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin mit einem Hazard Ratio von 0,73 (95%-KI [0,54; 0,99]; $p=0,0453$). Insgesamt ist das Risiko einer Verschlechterung für Patienten im Interventionsarm signifikant geringer als im Kontrollarm (Relatives Risiko 0,77 95%-KI [0,61; 0,96]; $p=0,0235$).

Für die *Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung* der anderen Symptomskalen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen im Hazard Ratio oder Relativen Risiko.

PROMIS-PF-8c

Für die *Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung* zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

EQ-5D VAS

Für die *Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung* zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

Ergänzend dargestellte Endpunkte

Ergänzend werden die klinisch relevanten Endpunkte zum *Tumoransprechen*, die *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie*, das *progressionsfreie Überleben* und das *progressionsfreie Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie* dargestellt. In diesen Endpunkten zeigt sich jeweils ein deutlicher statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Amivantamab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin gegenüber Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität**EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen**

Für die *Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung* zeigt sich zum 1. Datenschnitt bei der Auswertung für die Funktionsskalen zur *Kognitiven Funktion* ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Amivantamab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin gegenüber Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin mit einem Hazard Ratio von 0,74 (95%-KI [0,56; 1,00]; $p=0,0471$). Insgesamt ist das Risiko, eine Verschlechterung zu erleben, für Patienten im Interventionsarm signifikant geringer als im Kontrollarm (Relatives Risiko 0,77 95%-KI [0,64; 0,93]; $p=0,0054$).

Das Auftreten der Verschlechterung der *Kognitiven Funktion* unterscheidet sich im Median um weniger als einen Monat. Der Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollarm wird im Verlauf der Kaplan-Meier-Kurve nach der Erreichung des Medians deutlich. Das 75%-Quantil

wird in der kontinuierlich abfallenden Kurve des Kontrollarms nach weniger als 12 Monaten erreicht, während sich die Kurve des Interventionsarms stabilisiert und das 75%-Quantil auch nach 24 Monaten noch nicht erreicht hat. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten 15,5% weniger Patienten im Interventionsarm eine Verschlechterung für die *Kognitive Funktion* erreicht als im Kontrollarm (52,9% vs. 69,4%).

Sicherheit und Verträglichkeit

Jegliche unerwünschten Ereignisse

Ergebnisse zum Endpunkt Jegliche unerwünschten Ereignisse werden ergänzend dargestellt.

Es zeigt sich für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* zum 1. Datenschnitt in der Safety-Population ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Amivantamab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin gegenüber Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin mit einem Hazard Ratio von 1,87 (95%-KI [1,47; 2,37]; $p < 0,0001$).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Es zeigt sich für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* zum 1. Datenschnitt in der Safety-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen. Das Hazard Ratio beträgt 1,10 (95%-KI [0,74; 1,63]; $p = 0,6306$).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Es zeigt sich für *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* zum 1. Datenschnitt in der Safety-Population ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Amivantamab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin gegenüber Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin mit einem Hazard Ratio von 1,67 (95%-KI [1,26; 2,23]; $p = 0,0004$). Die meisten Ereignisse lassen sich den SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zuordnen. Durch im Protokoll definierte Maßnahmen konnten einige der erwarteten Nebenwirkungen von den Ärzten vorgebeugt und effektiv behandelt werden. Sie führten nicht zu einer erhöhten Zahl an Behandlungsabbrüchen des gesamten Regimes. Im Abschnitt „Sonstige statistisch signifikante unerwünschte Ereignisse“ werden die SOC und PT, für die es einen signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse* gibt, beschrieben und in ihrer Relevanz im Rahmen der Erkrankung sowie der Möglichkeiten zur Behandlung diskutiert.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen

Es zeigt sich für *unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation führen* zum 1. Datenschnitt in der Safety-Population ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Amivantamab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin gegenüber Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin mit einem Hazard Ratio von 2,04 (95%-KI [1,12; 3,69]; $p = 0,0190$). Auf Ebene der SOC und PT zeigt sich keine Kategorie mit einem signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es zeigt sich kein auffällig gehäuftes Abbrechen auf Grund von einer bestimmten SOC oder PT.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es zeigt sich für *unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen* zum 1. Datenschnitt in der Safety-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag

Es zeigt sich für *unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag* zum 1. Datenschnitt in der Safety-Population ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Amivantamab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin gegenüber Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin mit einem Hazard Ratio von 12,78 [8,34; 19,59] $p < 0,0001$. Für die *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, schweren unerwünschten Ereignisse (Grad ≥ 3)* lässt sich kein Hazard Ratio berechnen. Für die *unerwünschte Ereignisse die zum Abbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation oder unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen* zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen. Bei der Mehrheit der Patienten tritt der Hautausschlag im Ausmaß von Grad 1 und Grad 2 auf. Bei 19,2% der Patienten im Arm mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed tritt das Ereignis als *schweres unerwünschtes Ereignis (Grad ≥ 3)* auf.

Sonstige statistisch signifikante unerwünschte Ereignisse*SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*

In der Studie PAPILLON zeigt sich zum ersten Datenschnitt statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von Ereignissen in der *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* unter der Behandlung mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed im Vergleich zu Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad ≥ 3)*. Die am häufigsten auftretende PT innerhalb dieser SOC ist *Paronychie*, welche durch die EGFR-Blockade auftreten kann. Dieses unerwünschte Ereignis ist bereits bekannt und kann behandelt werden. Die Ereignisse stellen patientenrelevante Ereignisse dar, führen jedoch nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen.

SOC Stoffwechsel und Ernährungsstörungen

In der Studie PAPILLON zeigt sich zum ersten Datenschnitt statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von Ereignissen in der *SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* unter der Behandlung mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed im Vergleich zu Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad ≥ 3)*. Für die PT *Hypokaliämie* zeigt sich auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad ≥ 3)* ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten unter der Behandlung mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed im Vergleich zu Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed. Die Ereignisse stellen patientenrelevante Ereignisse dar, führen jedoch nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen.

SOC Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems

Innerhalb der *SOC Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems* zeigt sich zum 1. Datenschnitt statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von Ereignissen in den PT *Neutropenie* und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Leukopenie unter der Behandlung mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed im Vergleich zu Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad ≥ 3)*. Die aufgetretenen Fälle von *Neutropenie* waren zum größten Teil nicht schwerwiegend und die auftretenden Fälle von febriler Neutropenie niedrig und vergleichbar zwischen den Studienarmen (4 Fälle im Arm mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed und 3 Fälle im Arm mit Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed). Zudem waren diese Ereignisse transient. Ein Patient im Interventionsarm erfuhr eine schwerwiegende *Leukopenie*. Die beobachteten Leukopenien waren ebenfalls transient. Die Ereignisse stellen patientenrelevante Ereignisse dar, führen jedoch nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen.

Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Studie PAPILLON zeigen keine Anzeichen von Effektunterschieden in den aufgeführten Subgruppen. Statistisch signifikante Interaktionen treten bei allen Endpunkten nur vereinzelt auf. Es ist kein Muster der Belege für eine Interaktion bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, welches auf einen nachweislichen konsistenten Effektunterschied in einer bestimmten Subgruppe schließen lässt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Keine Patientengruppe profitiert daher stärker oder geringer von der Therapie mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation abgeleitet.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs mit aktivierenden EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen; Erstlinie	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Abkürzungen: EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor), NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom),		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens basierend auf der Studie PAPILLON

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie PAPILLON (Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed)
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert zum 1. Datenschnitt (03.05.2022) ^a
Gesamtbewertung Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Mortalität
Gesamtüberleben
Median: NA vs. 24,38 Monate; HR=0,72 [0,44; 1,17]; p=0,1794
Morbidität
Zeit bis zur symptomatischen Progression
Median: NA vs. NA; HR=0,6 [0,38; 0,93]; p=0,0234
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen
<u>Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10: Dyspnoe</u> 42,5% vs. 55,5% (65/153 vs. 86/155) Median: 13,04 vs. 7,46 Monate; HR=0,71 [0,52; 0,99]; p=0,0440; RR=0,77 [0,61; 0,96]; p=0,0235
<u>Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10: Fatigue</u> 66% vs. 78,7% (101/153 vs. 122/155) Median 2,83 vs. 2,89 Monate; RR=0,84 [0,73; 0,96]; p=0,0120
<u>Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10: Schmerz</u> 48,4% vs. 60% (74/153 vs. 93/155) Median 9,59 vs. 6,31 Monate; RR=0,81 [0,65; 0,99]; p=0,0405
<u>Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10: Übelkeit und Erbrechen</u> 47,1% vs. 61,3% (72/153 vs. 95/155) Median: 8,12 vs. 4,34 Monate; HR=0,73 [0,54; 0,99]; p=0,0453; RR=0,77 [0,62; 0,95]; p=0,0138
PROMIS-PF-8c

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse vor.
EQ-5D VAS
Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen
<u>Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 10: Kognitive Funktion</u> 52,9% vs. 68,4% (81/153 vs. 106/155); Median: 5,65 vs. 4,96 Monate HR=0,74 [0,56; 1,00]; p=0,0471; RR=0,77 [0,64; 0,93]; p=0,0054
Sicherheit und Verträglichkeit
Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3)
Median: 2,33 vs. 6,41 Monate; HR=1,67 [1,26; 2,23]; p=0,0004
Schwerwiegende UE
Median: NA vs. NA; HR=1,10 [0,74; 1,63]; p=0,6306
UE, die zum Abbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation führen
Median: NA vs. NA; HR=2,04 [1,12; 3,69]; p=0,0190
UE, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen
Median: NA vs. NA; HR= 0,79 [0,37; 1,68]; p=0,5401
UE von besonderem Interesse
Hautausschlag <i>Schwerwiegende UE:</i> 4,6% vs. 0,0% (7/151 vs. 0/155) Median: NA vs. NA; HR= NA [NA; NA]; NA <i>Schwere UE (Grad \geq3):</i> 19,2% vs. 0,0% (29/151 vs. 0/155) Median: NA vs. NA; HR= NA [NA; NA]; NA
Für die UE von besonderen Interesse Infusionsbedingte Reaktionen und Interstitielle Lungenerkrankung liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse auf Ebene der <i>schweren, schwerwiegenden oder unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen</i> vor.
Sonstige statistisch signifikante UE aus SOC und PT
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen <i>Schwere UE (Grad \geq3)</i> Median: 22,57 Monate vs. NA; HR=2,52 [1,26; 5,06]; p=0,0092
PT: Paronychie <i>Schwere UE (Grad \geq3)</i> 10/151 (6,6%) vs. 0 (0%)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Median: NA vs. NA; HR= NA [NA; NA]; NA
<p>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen <i>Schwere UE (Grad ≥3)</i> Median: NA vs. NA; HR=3,25 [1,39; 7,61]; p=0,0066</p> <p>PT Hypokaliämie <i>Schwere UE (Grad ≥3)</i> Median: NA vs. NA; HR=6,41 [1,44; 28,51]; p=0,0147</p>
<p>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT: Neutropenie <i>Schwere UE (Grad ≥3)</i> Median: NA vs. NA; HR=1,71 [1,10; 2,63]; p=0,0159</p> <p>PT Leukopenie <i>Schwere UE (Grad ≥3)</i> Median: NA vs. NA; HR=3,50 [1,28; 9,56]; p=0,0146</p>
<p>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes <i>Schwere UE (Grad ≥3)</i> 28/151 (18,5%) vs. 0 (0%) Median: NA vs. NA; HR= NA [NA; NA]; NA</p> <p>PT: Ausschlag <i>Schwere UE (Grad ≥3)</i> 17/151 (11,3%) vs. 0 (0%) Median: NA vs. NA; HR= NA [NA; NA]; NA</p>
<p>a: Zum Teil liegen in einem Behandlungsarm bei den SOC und PT Endpunkten keine Ereignisse vor. In der Tabelle werden solche SOC und PT dargestellt, für die sich bei Anwendung einer Nullzellenkorrektur (Referenz) ein signifikanter p-Wert ergäbe. Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; ITT: Intention-to-treat; PROMIS-PF-8c: Patient Reported Outcomes Measurement Information System Physical Function Short Form 8c; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse</p>

Beim fortgeschrittenen Lungenkarzinom handelt es sich grundsätzlich um eine lebensbedrohliche Erkrankung, bei der sich die Patienten bereits in einem palliativen Therapiestadium befinden. Bei Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC zählt die Exon-20-Insertionsmutation (Exon-20-Ins) des EGFR zu einer der seltenen und schwer behandelbaren genetischen Veränderungen. Auf dem deutschen Arzneimittelmarkt steht für diese Patienten neben Amivantamab keine andere zielgerichtete Therapieoption zur Verfügung. Während therapeutisch sensitive molekulare Veränderungen gegenüber dem unselektierten Gesamtkollektiv grundsätzlich als besser behandelbar gelten, verzeichnen Patienten mit einer Exon-20-Ins Mutation des EGFR ein medianes Gesamtüberleben von deutlich unter zwei Jahren. Vor dem Hintergrund dieses reduzierten Gesamtüberlebens ist der Erhalt eines stabilen, möglichst schmerz- und komplikationsfreien Erkrankungsstadiums neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens ein wesentliches Behandlungsziel. Daher ist insbesondere die Reduktion von schwerwiegenden krankheitsspezifischen Symptomen und symptomatischen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Komplikationen wie Atemnot, Schmerz, (Blut-)Husten, Fatigue und Kachexie als Teil der Nutzenkategorie Morbidität für die Patienten von großer Relevanz und Bedeutung.

Während sich in der Studie PAPILLON ein Trend für ein verlängertes Gesamtüberleben und für den extrapolierten Erstlinientherapie-Vergleich für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed sogar signifikante Überlebenswirkungen zeigen, lässt sich aufgrund der bereits eingetretenen Wirkung von Amivantamab als Folgetherapie im Kontrollarm im Sinne der Fragestellung der frühen Nutzenbewertung keine Aussage zum Zusatznutzen ableiten.

In der Kategorie Morbidität liegt durch die Reduktion von relevanten, Lungenkarzinom-spezifischen Symptomen und symptomatischen Komplikationen ein patientenrelevanter Vorteil von Amivantamab für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* vor. Konsistent dazu zeigen die robusten und signifikanten Vorteile in den patientenberichteten Endpunkten für die Zeit bis zur erstmaligen Symptomverschlechterung für *Dyspnoe, Fatigue, Schmerz, Übelkeit* und *Erbrechen* den therapierelevanten Nutzen einer Hinzunahme von Amivantamab, um die für Patienten besonders belastende Symptomatik abzuschwächen bzw. relevant zu vermeiden.

Während die Hinzunahme von Amivantamab aktiv die krankheitsbezogene, interventionsbedürftige Symptomatik abschwächt, wird die Lebensqualität der Patienten unter der Hinzunahme von Amivantamab in das Therapieregime im Vergleich zur Kontrolle nicht beeinträchtigt und für die *Kognitive Funktion* sogar länger erhalten. In Hinblick auf die Funktionsskala *Kognitive Funktion* zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil in der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und im Anteil der Patienten, die eine Verschlechterung erleben.

Die auftretenden Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed sind im Rahmen der Sicherheitsprofile der Einzelsubstanzen bereits bekannt. Durch im Protokoll definierte Maßnahmen konnten einige der erwarteten Nebenwirkungen von den Ärzten vorgebeugt und effektiv behandelt werden, sodass die auftretenden Nebenwirkungen nicht zu einer vermehrten Zahl an Behandlungsabbrüchen des gesamten Regimes führten. Unter Berücksichtigung der zuvor aufgeführten und bereits in der Fachinformation aufgenommenen zusätzlichen Maßnahmen in Hinblick auf hautbezogene Nebenwirkungen können Behandelnde das Verträglichkeitsprofil verbessern, sodass das Therapieregime besser gehandhabt und in der klinischen Praxis etabliert werden kann.

Im Vergleich zu Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed allein zeigt sich unter Hinzunahme von Amivantamab damit eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens in im Anwendungsgebiet zentralen, patientenrelevanten Endpunkten für Patienten mit einem hohen, bisher ungedeckten medizinischen Bedarf an einer zielgerichteten, wirksamen und symptomkontrollierenden Behandlung. Unter der Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung führen die in der Kategorie Sicherheit und Verträglichkeit auftretenden Ereignisse nicht zu Nachteilen, die in ihrem Ausmaß derart sind, dass sie zu einer Herabstufung der positiven Effekte in den Kategorien Morbidität und

gesundheitsbezogener Lebensqualität führen. Insgesamt ergibt sich damit in der **Gesamtschau** ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed.

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

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

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

Für die Erstlinienbehandlung mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed kommen alle erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Exon-20-Insertionsmutationen als Zielpopulation in Betracht

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

Für Patienten mit einem NSCLC mit aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des EGFR in einem fortgeschrittenem Erkrankungsstadium gab es bisher keine zielgerichtete und erkrankungskontrollierende Behandlung als Erstlinientherapie. Für diese Patienten besteht eine Therapielücke innerhalb der Versorgung und hoher medizinischer Bedarf an einer zugelassenen wirksamen, die Lebensqualität verbessernden, verträglichen Therapie. Das primäre Therapieziel ist neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens eine möglichst nachhaltige Symptomkontrolle unter der Tumorthherapie und damit einhergehend die Verzögerung einer symptomatischen Progression.

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

Patienten mit einem NSCLC im fortgeschrittenen Stadium (ab Stadium IIIB) weisen fortgeschrittene lokale Tumore mit Befall der Nachbarorgane sowie Lymphknotenmetastasen auf. Eine vollständige operative Entfernung des Primärtumors ist regelhaft nicht mehr möglich. 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. Die Patienten werden häufig erst mit einer metastasierten Erkrankung diagnostiziert. Die im fortgeschrittenen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

Die EGFR-Exon-20-Ins gehören zu den sogenannten „Uncommon Mutations“ des fortgeschrittenen NSCLC. Auch wenn die klinischen Charakteristiken von Patienten mit EGFR-Exon-20-Ins ähnlich zu denen von Patienten mit anderen EGFR-Mutationen sind, ist ihre Prognose, insbesondere in Hinsicht auf das Gesamtüberleben, schlechter und beträgt für Patienten ab der ersten Therapielinie in versorgungsnahen Daten etwa 18 Monate. Es zeigt sich außerdem aufgrund fehlender adäquater Therapieoptionen ein geringeres Ansprechen und ein kürzeres progressionsfreies Überleben im Vergleich zu Patienten mit klassischen EGFR-Mutationen („Common Mutations“).

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 Erkrankungsverlauf dar, welche für den Patienten mit deutlichen Beeinträchtigungen einhergeht.

Therapieoptionen

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

Patienten mit EGFR-Exon-20-Ins wurden im Kontext des Einsatzes von TKI der ersten Generation als TKI-resistent bezeichnet (siehe Modul 2). Die meisten EGFR-Exon-20-Ins sind Prädiktoren dafür, dass eine Therapie mit einem TKI der ersten oder zweiten Generation nicht wirksam ist, einzelne Insertionsvarianten stellen eine Ausnahme dar und können, wenn auch begrenzt, auf die Therapien ansprechen. Entsprechend sind EGFR-TKI für die Mehrheit der Patienten mit einer EGFR-Exon-20-Ins nicht indiziert und sollen nicht verabreicht werden. In der deutschen S3-Leitlinie wird empfohlen, die Patienten mit einer EGFR-Exon-20-Ins wie EGFR-Wildtyp-Patienten zu behandeln, da die der Empfehlung zugrunde liegenden Studien keine Patienten mit EGFR-Exon-20-Ins Mutationen in der Erstlinienbehandlung einschließen und somit wissenschaftliche Evidenz fehlt. EGFR-Wildtyp-Patienten sollen eine Immuntherapie mittels Checkpoint-Inhibitor allein oder in Kombination mit einer Chemotherapie erhalten. Sollte eine Kontraindikation gegen eine Immuntherapie vorliegen, soll

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

eine alleinige Chemotherapie verabreicht werden. Checkpoint-Inhibitoren sind für die Erstlinienbehandlung bei Patienten mit EGFR-Mutationen erst nach dem Versagen einer zielgerichteten Therapie zugelassen. In der deutschen S3-Leitlinie ist ebenfalls vermerkt, dass für Patienten mit einer EGFR-Exon-20-Ins bei einer hohen PD-L1 Expression die Wirksamkeit für eine Behandlung mit einer Immun-Checkpoint-Inhibitor Monotherapie nicht belegt ist.

Unter Berücksichtigung der fehlenden Evidenzgrundlage und einer explizit hervorgehobenen limitierten Sensitivität von EGFR-Exon-20-Ins auf EGFR-TKIs und Immuncheckpoint-Inhibitoren, werden die Patienten mit einer EGFR-Exon-20-Ins in der ersten Behandlungslinie bisher in der Regel mit einer platinbasierten Chemotherapie in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum behandelt. Die ESMO-Leitlinie empfahl daher eine platinbasierte Chemotherapie als bevorzugte Therapieoption. Seit Juli 2024 empfiehlt die ESMO-Leitlinie zudem den Einsatz von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed bei Patienten mit NSCLC EGFR Exon-20-Ins in der ersten Behandlungslinie.

Unzureichende Wirksamkeit bestehender Therapieoptionen

Für die Behandlung der Patienten mit EGFR-Exon-20-Ins stehen in der ersten Behandlungslinie bisher keine Therapien zur Verfügung, die zu einer ausreichenden Krankheitskontrolle führen, eine symptomatische Progression der Erkrankung verzögern könnten und zu einem Erhalt der Lebensqualität führen würden. Therapien, die außerhalb dieser spezifischen Mutation zu Fortschritten in der Behandlung der Patienten geführt haben, sind für Patienten mit EGFR-Exon-20-Ins nicht wirksam und nicht indiziert. Es gibt einen hohen Bedarf für zielgerichtete Therapien, die in dieser besonderen Erkrankungssituation zu einer verbesserten Prognose für die Patienten führen.

Bisher untersuchte zielgerichtete Therapien konnten die Prognose für Patienten mit einer EGFR-Exon-20-Ins mit Ausnahme von Amivantamab nicht verbessern. Die TKI-Resistenz der Patienten mit EGFR-Exon-20-Ins äußert sich in geringeren Gesamtansprechraten sowie einem deutlich verkürzten Progressionsfreien Überleben im Vergleich zu Patienten mit anderen EGFR-Mutationen. Aus versorgungsnahen Daten geht deutlich die unzureichende Wirksamkeit der bestehenden Behandlungsoptionen hervor. Es ist zu sehen, dass ein heterogenes Behandlungsbild vorliegt, wobei die Prognose zum Gesamtüberleben, zum Ansprechen auf Therapien und zum Progressionsfreien Überleben bei diesen Patienten insgesamt schlechter als bei Betroffenen mit gewöhnlichen EGFR-Mutationen ist

Deckung des medizinischen Bedarfs im NSCLC durch Amivantamab

Für Patienten mit einem NSCLC mit EGFR-Exon-20-Ins in einem fortgeschrittenem Erkrankungsstadium gab es bisher keine zielgerichtete und erkrankungskontrollierende Behandlung als Erstlinientherapie. Für diese Patienten besteht eine Therapielücke innerhalb der Versorgung. Das primäre Therapieziel ist neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens eine möglichst nachhaltige Symptomkontrolle unter der Tumorthherapie und damit einhergehend die Verzögerung einer symptomatischen Progression.

Amivantamab ist die erste und einzige zielgerichtete und wirksame Therapie, auf die Patienten mit einer NSCLC EGFR-Exon-20-Ins nachweislich ansprechen. Es hemmt als monoklonaler

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bispezifischer Antikörper gezielt EGFR- sowie MET-Rezeptoren (Mesenchymal-Epithelialer Transitionsfaktor) auf den Lungentumorzellen (siehe Modul 2). Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed ist in der Lage, einen entscheidenden Beitrag zur aktuellen Versorgungssituation von Patienten mit einer NSCLC EGFR-Exon-20-Ins zu leisten und zum verbesserten Therapieerfolg bei der Behandlung der betroffenen Patienten beizutragen. Für die in diesem Nutzendossier adressierte Zielpopulation ermöglicht Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed den Patienten frühzeitig im Behandlungsverlauf eine deutliche Verlängerung der Zeit bis zur symptomatischen Progression. Eine frühe Krankheitskontrolle ist wichtig, da sie zur Hinauszögerung potenziell dauerhaft belastender Symptome und zu einer möglichst langen symptomarmen Zeit führt. Gleichzeitig profitieren die Patienten grundsätzlich von dem Erhalt der Lebensqualität. Die Vorteile der Therapie zeigen sich für alle Patienten in der Morbidität und Lebensqualität über verschiedene Subgruppen hinweg konsistent und beschränken sich nicht auf einzelne Submutationen. Die Nebenwirkungen der Kombination von Amivantamab mit Carboplatin und Pemetrexed sind bekannt und führen durch bereits implementierte Maßnahmen zum Nebenwirkungsmanagement insgesamt nur zu einer niedrigen Rate von Behandlungsabbrüchen.

Für die Behandlung der Patienten mit EGFR-Exon-20-Ins stehen in der ersten Behandlungslinie bisher keine zielgerichteten Therapien zur Verfügung, die zu einer ausreichenden Krankheitskontrolle führen, eine symptomatische Progression der Erkrankung verzögern könnten und zu einem Erhalt der Lebensqualität führen würden. Für Patienten mit NSCLC EGFR-Exon-20-Ins sind dringend neue Behandlungsmöglichkeiten erforderlich. Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed hat das Potenzial, diesen ungedeckten Bedarf zu adressieren, die Versorgungslücke zu schließen und Patienten in der ersten Behandlungslinie erstmals einen relevanten klinischen Nutzen zu bringen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs mit aktivierenden EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen; Erstlinie	146 ^b (72-221)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: 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),

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen; Erstlinie	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen; Erstlinie	Beträchtlich	146 ^b (72-221)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Arithmetisches Mittel der Unter- und Obergrenze der jeweiligen Patientenzahlen.</p> <p>Abkürzungen: EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor), NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom),</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen; Erstlinie	Amivantamab: <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 164.037,14 € <u>Folgejahre:</u> 153.379,26 €
		+ Carboplatin <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 2.404,20 € <u>Folgejahre:</u> -
		+ Pemetrexed: <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 20.504,86 € <u>Folgejahre:</u> 20.504,86 €
		Gesamt: <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 187.046,20 € <u>Folgejahre:</u> 174.284,12 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor), NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz-bezeichnung			
C	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen; Erstlinie	Cisplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) und mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Exon-20-Insertionsmutationen; Erstlinie	3.699,41 € - 4.227,85 €
		+ Vinorelbin		8.488,76 € - 9.583,22 €
		Gesamt		12.188,18 € - 13.811,08 €
C	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen; Erstlinie	Cisplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) und mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Exon-20-Insertionsmutationen; Erstlinie	3.699,41 € - 4.227,85 €
		+ Gemcitabin		11.536,20 €
		Gesamt		15.235,61 € - 15.764,05 €
C	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen; Erstlinie	Cisplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) und mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-	3.699,41 €
		+ Docetaxel		10.263,22 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		Gesamt	Exon-20-Insertionsmutationen; Erstlinie	13.962,63 €
C	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen; Erstlinie	Cisplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) und mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Exon-20-Insertionsmutationen; Erstlinie	3.699,41 € - 4.227,85 €
		+ Paclitaxel		17.412,53 €
		Gesamt		21.376,94 €
C	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen; Erstlinie	Cisplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) und mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Exon-20-Insertionsmutationen; Erstlinie	3.699,41 € - 4.227,85 €
		+ Pemetrexed ^b		20.504,86 €
		Gesamt		24.204,27 €
C	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit aktivierenden EGFR-	Carboplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem	10.458,27 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Exon-20-Insertionsmutationen; Erstlinie	+ Vinorelbin	Lungenkrebs (NSCLC) und mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Exon-20-Insertionsmutationen; Erstlinie	8.488,76 € - 9.583,22 €
		Gesamt		18.947,03 €
C	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen; Erstlinie	Carboplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) und mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Exon-20-Insertionsmutationen; Erstlinie	10.458,27 €
		+ Gemcitabin		11.536,20 €
		Gesamt		21.994,47 €
C	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen; Erstlinie	Carboplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) und mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Exon-20-Insertionsmutationen; Erstlinie	10.458,27 €
		+ Docetaxel		10.263,22 €
		Gesamt		20.721,49 €
C	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen; Erstlinie	Carboplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) und mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Exon-20-	10.458,27 €
		+ Paclitaxel		17.412,53 €
		Gesamt		27.870,80 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

			Insertions- mutationen; Erstlinie	
C	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit aktivierenden EGFR- Exon-20- Insertionsmutationen; Erstlinie	Carboplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht- kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) und mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor- Rezeptor (EGFR)- Exon-20- Insertions- mutationen; Erstlinie	10.458,27 €
		+ Pemetrexed		20.504,86 €
		Gesamt		30.963,13 €
C	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit aktivierenden EGFR- Exon-20- Insertionsmutationen; Erstlinie	Carboplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht- kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) und mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor- Rezeptor (EGFR)- Exon-20- Insertions- mutationen; Erstlinie	10.458,27 €
		+ nab-Paclitaxel		47.765,09 €
		Gesamt		58.223,36 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie</p> <p>Abkürzungen: EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor), NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Rybrevant® ist indiziert:

- in Kombination mit Lazertinib zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen.
- in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI).
- in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des EGFR.
- als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des EGFR nach Versagen einer platinbasierten Therapie.

Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Die Behandlung mit Rybrevant soll von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln eingeleitet und überwacht werden. Rybrevant soll von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 3-12 angegeben.

Tabelle 1-13: 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 <ul style="list-style-type: none"> 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 <ul style="list-style-type: none"> 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 1-13 aufgeführt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: 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 <ul style="list-style-type: none"> • 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 <ul style="list-style-type: none"> • 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 1-14 wieder zu beginnen. Bei Anwendung in Kombination mit Lazertinib siehe Lazertinib Fachinformation für Informationen zu Dosisänderungen.

Tabelle 1-15: 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	

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 (Immunglobulin G1) handelt. Daher ist nicht zu erwarten, dass Veränderungen von Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen die Elimination von Amivantamab beeinträchtigen. Aufgrund der hohen Affinität zu einem einzigartigen Epitop auf EGFR und MET ist nicht davon auszugehen, dass Amivantamab Arzneimittel-metabolisierende Enzyme beeinflusst.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Weitere Hinweise

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

- Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Amivantamab und bis 3 Monate nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.
- Es liegen keine Humandaten zur Beurteilung des Risikos der Anwendung von Amivantamab während der Schwangerschaft vor. Es wurden keine tierexperimentellen Reproduktionsstudien durchgeführt, um arzneimittelassoziierte Risiken zu bestimmen. Amivantamab darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass der Nutzen der Behandlung für die Frau die potenziellen Risiken für den Fetus überwiegt.
- Es ist nicht bekannt, ob Amivantamab beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen unterbrochen oder die Amivantamab-Therapie unterbrochen/abgesetzt werden soll, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden muss.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Amivantamab auf die Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien wurden die Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität nicht untersucht.
- Rybrevant® kann einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben (z. B. Schwindelgefühl, Ermüdung/Fatigue, Sehverschlechterung). Wenn bei Patienten behandlungsbedingte Symptome einschließlich Nebenwirkungen in Bezug auf die Sehkraft auftreten, die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen, wird von Fahren und Bedienen von Maschinen bis zum Abklingen der Nebenwirkung abgeraten.
- In einer klinischen Studie, bei der Patienten Dosen bis zu 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.