

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Amivantamab (Rybrevant[®])

Johnson & Johnson

Modul 1B

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	18
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30

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 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).....	14
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	27
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	28
Tabelle 3-30: Empfohlene Dosierung von Rybrevant im 3-wöchigen Dosierungsschema	31
Tabelle 3-31: Empfohlene Dosierung von Rybrevant im 2-wöchigen Dosierungsschema	32
Tabelle 3-32: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen	32

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor (epidermal growth factor receptor)
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology (Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie)
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)
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomized Controlled Trial
RKI	Robert Koch-Institut
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (small cell lung cancer)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
VerfO	Verfahrensordnung
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	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	Begriffe nicht ausschließlich für die Erkrankung "NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen" zutreffend; hier aufgeführt, weil diese Alpha-IDs dem spezifischen ICD-10-GM-Code für die Neuerkrankung mit Lungenkarzinom (ICD10 C33-C34) zugeordnet sind. • 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

	• 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

	• I17813 Lungenkrebs • I22628 Bronchialkarzinom • I22629 Kleinzelliges Bronchialkarzinom • I22630 Bronchuskarzinom • 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

	• 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 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	B
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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 Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des EGFR.	Decision Date: 27.06.2024 Notification date: 28.06.2024
Rybrevant® ist indiziert in Kombination mit Lazertinib zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung cancer</i> , 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B Teilpopulation a)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen des EGFR nach Versagen einer Vortherapie einschließlich eines EGFR-TKI der erst oder zweiten Generation und T790M Mutation	Osimertinib
B Teilpopulation b1)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen des EGFR nach Versagen einer Vortherapie einschließlich eines EGFR-TKI der erst oder zweiten Generation und keiner T790M Mutation oder nach Versagen einer Vortherapie mit einem EGFR-TKI der dritten Generation; ECOG-PS 0-1	Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel
B Teilpopulation b2)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen des EGFR nach Versagen einer Vortherapie einschließlich eines EGFR-TKI der erst oder zweiten Generation und keiner T790M Mutation oder nach Versagen einer Vortherapie mit einem EGFR-TKI der dritten Generation; ECOG-PS 2	Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vergl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie oder Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind)
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.		

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

Am 13.12.2023 fand ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (Beratungsanforderung 2023-B-265) zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(zVT) für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed auf Basis des folgenden Anwendungsgebietes statt:

„Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)) und Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), deren vorausgegangene Therapie einen Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) der dritten Generation beinhaltet“

In der finalen Niederschrift zum gegenständlichen Beratungsgespräch wurde die zVT durch den G-BA wie folgt benannt:

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), deren vorausgegangene Therapie einen Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) der dritten Generation beinhaltet; ECOG-PS 0-1

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel

- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), deren vorausgegangene Therapie einen Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) der dritten Generation beinhaltet; ECOG-PS 2

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

oder

- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind)

Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurde das Anwendungsgebiet für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed dahingehend angepasst, dass Patienten nach einer vorherigen Therapie mit jeglichem EGFR-TKI für die gegenständliche Therapie mit Amivantamab in Frage kommen. In Folge des angepassten Anwendungsgebietes qualifizieren

sich damit auch Patienten nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-TKI der ersten oder zweiten Generation für eine Therapie mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed.

Johnson & Johnson leitet unter Berücksichtigung der Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA und § 6 Abs. 2 (AM-NutzenV) die angepasste zVT ab. In Bezug auf die Kriterien 1-3 ergeben sich durch die Anpassung des Anwendungsgebiets keine Änderungen gegenüber den Erläuterungen des G-BA im Rahmen der Beratungsanforderung 2023-B-265. Für Patienten, die bereits mit einem EGFR-TKI der ersten oder zweiten Generation behandelt wurden und eine T790M Resistenzmutation aufweisen, hält bislang nur Osimertinib eine spezifische Zulassung durch die EMA (European Medicines Agency) inne. Dem Beschluss zur Re-Bewertung des relevanten Teilanwendungsgebietes von Osimertinib vom 19. Oktober 2017 ist zu entnehmen, dass der G-BA Osimertinib für „*Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt*“ einen beträchtlichen Zusatznutzen auf Grundlage der AURA-3 Studie erteilt hat. Hinsichtlich des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse liegen im Rahmen der deutschen S3-Leitlinie spezifische Empfehlungen für Patienten vor, die in der ersten Therapielinie keinen EGFR-TKI der dritten Generation erhalten haben. Der evidenzbasierten Empfehlung 8.115 mit Empfehlungsgrad A ist zu entnehmen: „*Bei NSCLC Stadium IV mit Nachweis einer erworbenen EGFR-TKI-Resistenz durch Akquisition einer EGFR-T790M-Mutation und wenn Osimertinib nicht in der Erstlinie eingesetzt wurde, soll eine Therapie mit Osimertinib angeboten werden.*“ Auch die internationale ESMO-Leitlinie unterteilt die Therapieempfehlungen ab der zweiten Therapielinie nach bereits erfolgter Erstlinientherapie mit Osimertinib oder einer Erstlinientherapie unter Anwendung von EGFR-TKI der ersten oder zweiten Generation. Für Patienten, die einen EGFR-TKI der ersten oder zweiten Generation erhalten haben und eine T790M Mutation aufweisen, empfiehlt auch die ESMO-Leitlinie eine Folgetherapie mit Osimertinib. Erst nach Vorliegen einer Krankheitsprogression auf Osimertinib wird der Einsatz der Immunchemotherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacicumab, Carboplatin und Paclitaxel oder einer Chemo-Kombinationstherapie empfohlen. Unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus, der erfolgten Nutzenbewertung zu Osimertinib und der vorliegenden Empfehlungen deutscher und internationaler Leitlinien leitet Johnson & Johnson in Folge die zusätzliche Teilpopulation a) mit der dazugehörigen zVT ab:

Teilpopulation a)

Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation und die eine T790M Mutation aufweisen

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- Osimertinib

Unter Bezugnahme auf die konsensbasierten Empfehlung 8.118, auf die bereits im Rahmen der Beratungsanforderung von Seiten des G-BA abgestellt wurde, wird für Patienten, die einen fehlenden Nachweis einer erworbenen EGFR-T790M-Mutation und einen fehlenden Nachweis von weiteren therapierbaren genetischen Alterationen haben, empfohlen, bei EGFR+NSCLC Stadium IV analog zur Erstlinientherapie bei Wildtyp-Patienten vorzugehen. Unter Berücksichtigung der Empfehlung 8.118 zu Patienten mit fehlendem Nachweis einer erworbenen T790M-Mutation und den bestehenden Erläuterungen des G-BA aus der Beratungsanforderung 2023-B-265 leitet Johnson & Johnson die Teilpopulationen b1) und b2) mit den dazugehörigen, bereits durch den G-BA definierten zVT ab:

Teilpopulation b1)

Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation und die keine T790M Mutation aufweisen oder nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-TKI der dritten Generation; ECOG-PS 0-1

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel

Teilpopulation b2)

Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon 19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation und die keine T790M Mutation aufweisen oder nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-TKI der dritten Generation; ECOG-PS 2

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

oder

- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind)

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)

Im Rahmen einer initialen Beratungsanforderung (2020-B-014) mit Beratungsgespräch am 26.03.2020 definierte der G-BA im gegenständlichen Anwendungsgebiet unter anderem Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed als zVT. Auf Grundlage der initial durch den G-BA definierten zVT und dem Stand der medizinischen Erkenntnisse startete im November 2021 (erster Patient gescreent) die Studie MARIPOSA-2. Die Studie MARIPOSA-2 vergleicht Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed (Arm C) gegenüber Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed allein (Arm B). Eingeschlossen wurden Patienten mit einem ECOG-Performance Status von 0-1.

In Folge der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum 13.12.2023 liegen daher keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	
B Teilpopulation a)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen des EGFR nach Versagen einer Vortherapie einschließlich eines EGFR-TKI der erst oder zweiten Generation und T790M Mutation	Nein
B Teilpopulation b1)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen des EGFR nach Versagen einer Vortherapie einschließlich eines EGFR-TKI der erst oder zweiten Generation und keiner T790M Mutation oder nach Versagen einer Vortherapie mit einem EGFR-TKI der dritten Generation; ECOG-PS 0-1	Nein
B Teilpopulation b2)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen des EGFR nach Versagen einer Vortherapie einschließlich eines EGFR-TKI der erst oder zweiten Generation und keiner T790M Mutation oder nach Versagen einer Vortherapie mit einem EGFR-TKI der dritten Generation; ECOG-PS 2	Nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die zulassungsbegründende Studie MARIPOSA-2 wurde basierend auf einer frühen Beratung durch den G-BA geplant und durchgeführt. Es liegen daher Daten für den Vergleich von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed mit der initial festgelegten zVT Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed im Anwendungsgebiet vor. Modul 3 des Dossiers zur Nutzenbewertung sind die Ausführungen zur Deckung des aktuell bestehenden therapeutischen Bedarfs in der Erkrankung durch Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zu entnehmen.

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)

Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), deren vorausgegangene Therapie einen Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) beinhaltete.

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

Die EGFR-aktivierenden Exon-19-Del oder Exon-21-L858R-Sub Mutationen 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 (Zentralnervensystem) weiterhin Herausforderungen bei der langfristigen Krankheitskontrolle. In der zulassungsbegründenden Phase-III-Studie von Amivantamab MARIPOSA-2 beträgt das mediane Gesamtüberleben im Chemotherapie-Kontrollarm nur 15,3 Monate.

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. Die Verlängerung der medianen Überlebenszeit stellt in einer palliativen Behandlungssituation ein wesentliches Behandlungsziel dar. 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

Unzureichende Wirksamkeit bestehender Therapieoptionen

Patienten mit NSCLC und aktivierenden Exon-19-Del oder Exon21-L858R-Sub Mutationen im Gen des EGFR, deren Erkrankung nach einer Behandlung mit einem TKI fortgeschritten ist, stehen vor erheblichen medizinischen Herausforderungen. Insbesondere nach einer Therapie mit Osimertinib entwickeln Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit diverse Resistenzen (am häufigsten sind die MET-Dysregulation (Mesenchymal Epithelial Transitionfaktor) sowie die EGFR-Alteration) und erleben dadurch eine Krankheitsprogression, nach der die Behandlungsmöglichkeiten begrenzt sind. Die unzureichende Effektivität der Behandlung mit einer alleinigen Chemotherapie zeigt sich in der ungünstigen Prognose der Patienten, die im Median ein Gesamtüberleben von 15,3 Monaten und ein medianes PFS (Progressionsfreies Überleben, progression-free survival) von 4,2 Monaten haben.

Während eine Interimsanalyse der Phase-III-Studie IMpower150 zur Immunchemotherapie-Kombination Atezolizumab mit Bevacicumab, Carboplatin und Paclitaxel positive Ergebnisse in einer explorativen post hoc Subgruppenanalyse bei cEGFR-mutierten Patienten zeigte, konnte die finale Analyse zum Gesamtüberleben keinen signifikanten Überlebensvorteil in dieser Subgruppenanalyse bestätigen, allerdings lag weiterhin ein numerischer Vorteil im medianen Gesamtüberleben vor (28 vs. 18 Monate). Asiatische Phase-III-Studien wie die Studie ATTLAS oder die Studie IMpower151, in denen mehr cEGFR-mutierte Patienten eingeschlossen wurden, zeigten keinen Vorteil im Gesamtüberleben. Weitere Phase-III-Studien, die andere Immunchemotherapie-Kombinationen bei Patienten mit EGFR-Mutationen untersuchten, zeigten ebenfalls keine Vorteile durch Hinzunahme einer Immuntherapie und verfehlten ihren primären Endpunkt.

Die Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC wird durch das mit der Zeit zunehmende Risiko von ZNS-Metastasen weiter erschwert, was unweigerlich zu einer weiteren Verschlechterung der Prognose der Patienten beiträgt. Fast ein Viertel der Patienten mit EGFR-mutiertem NSCLC hat zum Zeitpunkt der Diagnose der fortgeschrittenen Erkrankung bereits ZNS-Metastasen, insbesondere Hirnmetastasen. Darüber hinaus steigt die kumulative Inzidenz von ZNS-Metastasen mit jedem Jahr nach der Diagnose. Fünf Jahre nach der Erstdiagnose haben schätzungsweise mehr als die Hälfte der Patienten ZNS-Metastasen entwickelt. In der FLAURA-Studie wurde in der Erstlinie bei 6% der mit Osimertinib behandelten Patienten und bei 15% der mit EGFR-TKI (Gefitinib oder Erlotinib) behandelten Patienten ein Fortschreiten der Erkrankung im ZNS festgestellt, und zwar unabhängig von bekannten oder behandelten ZNS-Metastasen bei Studienbeginn.

Da weder eine platinhaltige Chemotherapie noch eine Hinzunahme von nicht spezifisch gegen EGFR gerichteten Immuntherapien für Patienten mit cEGFR Mutationen eine hinreichende und konsistent belegte Effektivität bietet, bedarf es für die Patientenpopulation, deren Erkrankung

nach der Behandlung mit einem TKI progredient geworden ist, einer zielgerichteten, wirksamen Therapieoption, um dem ungedeckten therapeutischen Bedarf entgegenzuwirken.

Deckung des medizinischen Bedarfs im NSCLC durch Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed

Mit der Zulassung von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed gibt es für Patienten, nach Versagen einer Erstlinientherapie mit einem TKI erstmalig eine zielgerichtete Behandlungsoption, die sowohl den Bedarf nach einer effektiven und sicheren Therapie bedient als auch auf einer Evidenzgrundlage mit hoher Güte in der betreffenden Patientenpopulation basiert. Die Studie MARIPOSA-2 ist die erste erfolgreiche RCT (randomized controlled trial) im gegenständlichen Anwendungsgebiet, die eine zielgerichtete Therapie speziell für cEGFR-mutierte Patienten nach Versagen einer TKI-Therapie untersucht. Sie liefert direkt vergleichende Evidenz gegenüber dem bisherigen Therapiestandard, der Chemotherapie.

Amivantamab ist ein bispezifischer EGFR-MET-Antikörper mit immunzellgesteuerter Aktivität, der auf zwei onkogene Wege des Tumorwachstums und der Resistenz abzielt und Immunzellen zum Angriff auf Tumorzellen aktiviert und dabei über drei Mechanismen wirkt. Diese einzigartige Wirkungsweise richtet sich gegen die Resistenzmechanismen, die Patienten häufig nach einer Behandlung mit TKI der dritten Generation wie Osimertinib entwickeln, weshalb mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed nun auch in dieser Situation mit bisher begrenzten Behandlungsmöglichkeiten eine Therapieoption zur Verfügung steht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B Teilpopulation a)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen des EGFR nach Versagen einer Vortherapie einschließlich eines EGFR-TKI der ersten oder zweiten Generation und T790M Mutation	31 (11-51)
B Teilpopulation b1)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen des EGFR nach Versagen einer Vortherapie einschließlich eines EGFR-TKI der erst oder zweiten Generation und keiner T790M Mutation oder nach Versagen einer Vortherapie mit einem EGFR-TKI der dritten Generation; ECOG-PS 0-1	1.038 (354-1.723)
B Teilpopulation b2)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen des EGFR nach Versagen einer Vortherapie einschließlich eines EGFR-TKI der erst oder zweiten Generation und keiner T790M Mutation oder nach Versagen einer Vortherapie mit einem EGFR-TKI der dritten Generation; ECOG-PS 2	307 (104-509)
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).		

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: 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			
B Teilpopulation a)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen des EGFR nach Versagen einer Vortherapie einschließlich eines EGFR-TKI der ersten oder zweiten Generation und T790M Mutation	Teilpopulation a) nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation und die eine T790M Mutation aufweisen	Kein Beleg für einen Zusatznutzen	31 (11-51)
B Teilpopulation b1)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen des EGFR nach Versagen einer Vortherapie einschließlich eines EGFR-TKI der ersten oder zweiten Generation und keiner T790M Mutation oder nach Versagen einer Vortherapie mit einem EGFR-TKI der dritten Generation; ECOG-PS 0-1	Teilpopulation b1) nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation und die keine T790M Mutation aufweisen oder nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-TKI der dritten Generation; ECOG-PS 0-1	Kein Beleg für einen Zusatznutzen	1.038 (354-1.723)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

B Teilpopulation b2)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen des EGFR nach Versagen einer Vortherapie einschließlich eines EGFR-TKI der erst oder zweiten Generation und keiner T790M Mutation oder nach Versagen einer Vortherapie mit einem EGFR-TKI der dritten Generation; ECOG-PS 2	Teilpopulation b2) nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation und die keine T790M Mutation aufweisen oder nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-TKI der dritten Generation; ECOG-PS 2	Kein Beleg für einen Zusatznutzen	307 (104-509)
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).				

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)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI)	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> 20.612,70 € <u>Folgejahre:</u> 20.612,70 €
		Gesamt: <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 187.046,20 € <u>Folgejahre:</u> 174.284,12 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Tabelle 1-11: 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	Kurzbezeichnung			
B a)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen des EGFR nach Versagen einer Vortherapie einschließlich eines EGFR-TKI der ersten oder zweiten Generation und T790M Mutation	Osimertinib	Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation und die eine T790M Mutation aufweisen	66.095,17 €
B b1)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen des EGFR nach Versagen einer Vortherapie einschließlich eines EGFR-TKI der ersten oder zweiten Generation und keiner T790M Mutation oder nach Versagen einer Vortherapie mit einem EGFR-TKI der dritten Generation; ECOG-PS 0-1	Atezolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), deren vorausgegangene Therapie einen EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation beinhaltete und die keine T790M Mutation aufweisen oder deren vorausgegangene Therapie einen EGFR-TKI der dritten Generation beinhaltete	69.507,78 €
		Bevacizumab		39.945,70 €
		Carboplatin		3.606,30 €
		Paclitaxel		6.004,32 €
		Gesamt		119.064,10 €
B	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem	Carboplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-	10.458,27 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

b2)	NSCLC mit Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen des EGFR nach Versagen einer Vortherapie einschließlich eines EGFR-TKI der erst oder zweiten Generation und keiner T790M Mutation oder nach Versagen einer Vortherapie mit einem EGFR-TKI der dritten Generation; ECOG-PS 2	+ Vinorelbin	kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), deren vorausgegangene Therapie einen EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation beinhaltet und die keine T790M Mutation aufweisen oder deren vorausgegangene Therapie einen EGFR-TKI der dritten Generation beinhaltet	8.488,76 € - 9.583,22 €
		Gesamt		18.947,03 € - 20.041,49 €
		Carboplatin		10.458,27 €
		+ Gemcitabin		11.536,20 €
		Gesamt		21.994,47 €
		Carboplatin		10.458,27 €
		+ Docetaxel		10.263,22 €
		Gesamt		20.721,49 €
		Carboplatin		10.458,27 €
		+ Paclitaxel		17.412,53 €
		Gesamt		27.870,80 €
		Carboplatin		10.458,27 €
		+ Pemetrexed		20.504,86 €
		Gesamt		30.963,13 €
		Carboplatin		10.458,27 €
		nab-Paclitaxel		47.765,09 €
		Gesamt		58.223,36 €
		Gemcitabin		10.898,94 €
		Vinorelbin		12.708,75 € - 14.347,30 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

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 3-30 angegeben.

Tabelle 3-12: 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 3-31 aufgeführt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 3-13: 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 3-32 wieder zu beginnen. Bei Anwendung in Kombination mit Lazertinib siehe Lazertinib Fachinformation für Informationen zu Dosisänderungen.

Tabelle 3-14: 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.
- 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- 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.